

REC'D 04 MAR 2003

WIPO PCT

REC'D 04 MAR 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 OCT. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 300301

REMISE DES PIÈCES DATE 11 MARS 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0203025 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 11 MARS 2002 PAR L'INPI		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier (facultatif) BFF 01/0539			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés nitroso de la diphénylamine, compositions pharmaceutiques les contenant en tant que médicaments utilisables dans le traitement des pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LIPHA	
Prénoms			
Forme juridique		Société par actions simplifiée	
N° SIREN		572028033	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	34, rue Saint-Romain	
	Code postal et ville	69008 LYON	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 11 MARS 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0203025 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 300301	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			BFF 01/0539		
6 MANDATAIRE					
Nom Prénom Cabinet ou Société			CABINET LAVOIX		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse		Rue	2 Place d'Estienne d'Orves		
		Code postal et ville	75441 PARIS CEDEX 09		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 53 20 14 20			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 48 74 54 56			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		brevets@cabinet-lavoix.com			
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			C. JACOBSON n° 92.1119 		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

L'invention concerne des dérivés nitroso de la diphénylamine, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour la préparation de médicaments utilisables dans le traitement de pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif et un défaut de disponibilité de
 5 monoxyde d'azote (NO^*) endothélial.

Le monoxyde d'azote (ou oxyde nitrique NO^*) est un médiateur important dans la physiologie des systèmes cardiovasculaires, immunitaire, nerveux central et périphérique. Il agit, entre autres mécanismes, par activation de la guanylate cyclase.

10 Son action est ubiquitaire : il est vasodilatateur, donne un tonus basal à l'ensemble du système vasculaire. Il a une action antiagrégante : sa production par les cellules endothéliales normales inhibe la formation de thrombus. Il est antiproliférant, notamment sur les cellules musculaires lisses sous-jacentes aux cellules endothéliales. Il inhibe également l'adhésion de monocytes à la paroi
 15 vasculaire et de ce fait sa transformation en macrophage. Il régule la perméabilité endothéliale.

Il existe donc, à l'état physiologique, une situation d'équilibre entre la production d'espèces radicalaires et la disponibilité de NO .

20 Le déséquilibre de cette balance, dont la résultante est un excès d'anions superoxydes face à un défaut de NO , conduit au développement de nombreuses pathologies.

Le stress oxydatif est engendré par de nombreux facteurs comme l'hyperglycémie, les dyslipidémies (production de "low dense" lipoprotéines (LDL) oxydées, très athérogènes), l'hypoxie, l'insulinorésistance, l'athérosclérose, les
 25 techniques de revascularisation (dont les angioplasties avec ou sans stent), le rejet chronique après transplantation, la majorité des processus inflammatoires, le tabagisme. Le stress oxydatif est caractérisé au niveau vasculaire par une augmentation de radicaux libres, en particulier des anions superoxydes (O_2^{*-}).

Ces O_2^{*-} vont être capables de piéger le NO produit de façon endogène
 30 par les cellules endothéliales pour former des espèces radicalaires encore plus délétères comme les peroxynitrites.

Parmi les pathologies concernées par un défaut de production de monoxyde d'azote endothélial et/ou une augmentation du stress oxydatif

tissulaire, on peut mentionner (Recent Progress in Hormone Research (1988, 53, 43-60, tableau V) :

- Les ischémies liées à l'athérosclérose (péroxydation lipidique, développement, progression et ruptures des plaques d'athérome, activation plaquettaire) ;
- La resténose après angioplastie ;
- La sténose après chirurgie vasculaire ;
- Le diabète ;
- L'insulinorésistance ;
- Les complications microvasculaires rétinienne et rénale du diabète ;
- Le risque cardiovasculaire des diabétiques qui n'est qu'en partie expliqué par les facteurs classiques ;
- La dysfonction érectile masculine ;
- L'hypertension artérielle pulmonaire ;
- L'hypoxie cérébrale ;
- Le rejet chronique après transplantation d'organe ;
- Ischémie froide en transplantation d'organes
- Circulation extracorporelle ;
- Les pathologies articulaires.

Dans le cadre de ces pathologies, un ensemble d'altérations représentant des facteurs de risque cardio-vasculaire a été regroupé sous le terme de syndrome X ou syndrome métabolique d'insulino-résistance (SMIR) (Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease, Diabetes 1988 ; 37 : 1595-607) ; il inclut une résistance à l'insuline, un hyperinsulinisme, une intolérance au glucose ou un diabète, une hypertension artérielle et une hypertriglycémie.

D'autres anomalies sont fréquemment associées à ce syndrome : une obésité androïde, une microalbuminie, une hypercémie, des anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse. On peut également y associer la stéatose hépatique d'origine non alcoolique.

L'administration de principes actifs capables de diminuer l'activité biologique des espèces radicalaires oxydantes (tels que les anions superoxydes et peroxy-nitrites) et d'augmenter le taux de monoxyde d'azote par un double

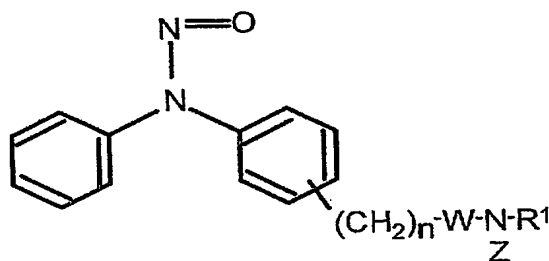
mécanisme : non transformation en peroxyxynitrite et apport exogène, est donc particulièrement souhaitable dans le traitement de ces pathologies.

La présente invention fournit des composés possédant à la fois un effet antioxydant et un effet donneur de monoxyde d'azote capables de générer
5 spontanément du monoxyde d'azote en conditions physiologiques et de piéger les radicaux libres oxydants.

L'effet NO donneur spontané n'induit pas d'effet tachyphylactique, contrairement aux composés substrats de la NO-synthase, et aux dérivés nitrés ou de type oxadiazoles ou oxatriazoles qui mobilisent les groupements thiols
10 endogènes pour libérer le NO.

L'effet NO donneur spontané permet d'attendre une action NO pharmacologique dans les pathologies où l'activité de la NO-synthase est insuffisante.

15 Plus précisément, l'invention concerne les composés de formule I :



dans laquelle

chacun des noyaux phényle représentés est éventuellement substitué une ou
20 plusieurs fois ;

n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4 et 5 ;

W représente $-CO-$ ou $-SO_2-$;

Z représente H ; alkyle ; aryle ; ou aryl-alkyle ;

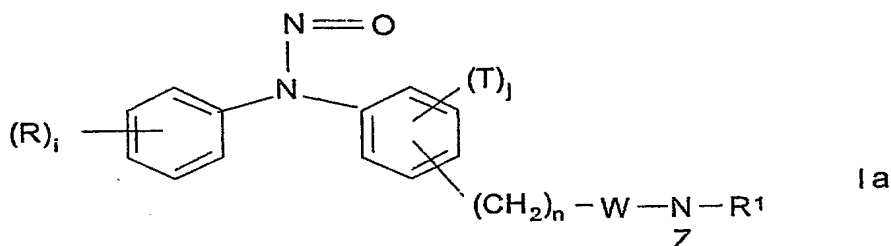
R₁ représente un groupe organique monovalent quelconque ;

25 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Par substituant organique monovalent quelconque, on entend un substituant quelconque rattaché au groupe $-NZ-$ par un atome de carbone, et

plus particulièrement un substituant comprenant un ou plusieurs atomes de carbone, azote, oxygène, soufre, phosphore, halogène, silicium et hydrogène.

Des composés particulièrement préférés sont ceux de formule la suivante :



5

dans laquelle

W représente $-\text{CO}-$ ou SO_2- ;

n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4 et 5 ;

i représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4 et 5 ;

- 10 R, identiques ou différents, représentent alcoxy éventuellement halogéné ;
alkylthio éventuellement halogéné ; alkyle éventuellement halogéné ;
alkylsulfonyl éventuellement halogéné ; halogène ; dialkylamino ; cyano ;
alkylamino ; ou nitro ;

Z représente H ; alkyle ; aryle ; ou arylalkyle ;

- 15 T représente H ou un atome d'halogène ; ou un groupe alkyle ; un groupe
alcoxy ; un groupe alkylthio ; un groupe alkylamino ; ou un groupe dialkylamino ;
j représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4 ;

R^1 représente un groupe organique monovalent quelconque ; et
leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 20 Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome
ou d'iode, de préférence un atome de chlore ou de fluor.

- Par alkyle, on entend un groupe hydrocarboné saturé à chaîne linéaire ou
ramifiée, comprenant de préférence de 1 à 14 atomes de carbone, de préférence
de 1 à 10 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone, par
25 exemple de 1 à 4 atomes de carbone.

Des exemples de groupes alkyle sont méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-
éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle,

1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyloctyle et 7,7-diméthyloctyle.

5 L'expression "éventuellement interrompue par O et/ou S" signifie qu'un atome de carbone quelconque de la chaîne hydrocarbonée peut être remplacé par un atome d'oxygène ou de soufre, cet atome de carbone ne pouvant être situé à l'extrémité libre de la chaîne hydrocarbonée. La chaîne hydrocarbonée, qui peut être alkyle, peut comprendre plusieurs atomes d'oxygène et/ou de
10 soufre, de préférence les hétéroatomes étant séparés les uns des autres par au moins un atome de carbone, mieux encore par au moins deux atomes de carbone.

Un exemple de chaîne hydrocarbonée aliphatique interrompue par O ou S est alcoxy ou thioalcoxy.

15 Les groupes aryle désignent des groupes hydrocarbonés carbocycliques aromatiques, de préférence en C₆-C₁₈. Parmi ceux-ci, on peut citer notamment les radicaux phényle, naphthyle, anthryle ou phénanthryle.

Les groupes aryle sont mono- ou polycycliques ; de préférence ces radicaux désignent des radicaux mono-, bi- ou tricycliques. Dans le cas des
20 radicaux polycycliques, il doit être entendu que ceux-ci sont constitués de monocycles condensés deux-à-deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant deux à deux au moins deux atomes de carbone en commun. De façon préférée, chaque monocycle comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7.

25 Par hétéroaryle, on entend un groupe hétérocyclique aromatique mono- ou polycyclique, de préférence mono-, bi ou tricyclique. Dans le cas des radicaux polycycliques, il doit être entendu que ceux-ci sont constitués de monocycles condensés deux à deux, c'est-à-dire présentant deux à deux au moins deux atomes de carbone en commun.

30 De façon préférée, chaque monocycle comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7 chaînons. De manière préférée, chaque monocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes, mieux encore de 1 à 3 hétéroatomes. Ces hétéroatomes sont choisis parmi O, N et S, éventuellement à l'état oxydé (cas de S et N).

Des exemples de groupes hétérocycliques aromatiques monocycliques sont les hétéroaryles monocycliques de 5 à 7 sommets, tels que la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, le pyrrazole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole.

Des exemples de groupes hétérocycliques aromatiques bicycliques dans lesquels chaque monocycle présente de 5 à 7 sommets sont les groupes indolizine, indole, isoindole, benzofuranne, benzopyranne, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazine (tel que pyrazolo-1,3,4-triazine), pyrazolopyrimidine et ptéridine.

Des exemples de groupes hétérocycliques tricycliques aromatiques sont ceux constitués de monocycles de 5 à 7 sommets tels que l'acridine ou le carbazole.

Par substituant organique monovalent quelconque (R^1), on entend un substituant quelconque rattaché au groupe $-NZ-$ par un atome de carbone, et plus particulièrement un substituant comprenant un ou plusieurs atomes de carbone, azote, oxygène, soufre, phosphore, halogène, silicium et hydrogène.

De manière préférée pour les composés de formule I et Ia, R^1 représente $-A-Cy$ où A représente une liaison, alkylène ou alcénylène ; et Cy représente aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; ou hétérocycle saturé et/ou insaturé éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; ou bien R^1 représente $-A-NR_aR_b$ où A est tel que défini ci-dessus ; R_a représente H ou alkyle ; et R_b représente alkyle ;

St est choisi parmi nitro ; un atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé et/ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy.

De manière encore plus préférée, R^1 représente phényle éventuellement substitué ; $-(CH_2)_r-Ph^\circ$ où Ph° est éventuellement substitué et r représente un entier choisi parmi 1, 2 et 3, de préférence 1 ; -B-phényle où B représente

alcénylène en C_2-C_5 ; $-(CH_2)_t-Hét$ où t est un entier choisi parmi 0, 1, 2 et 3 ; et Hét représente un hétérocycle aromatique, saturé et/ou insaturé éventuellement substitué, de préférence monocyclique comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ou Hét représente quinuclidine ; $-(CH_2)_s-NR_aR_b$ où s est un
 5 entier choisi parmi 0, 1, et 2 et R_a , R_b identiques ou différents sont alkyle.

Des significations avantageuses de $-(CH_2)_t-Hét$ sont celles où Hét représente un radical pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué.

Les radicaux hétérocycles saturés et/ou insaturés, englobent les radicaux
 10 mono- et polycycliques ; de préférence ces radicaux désignent des radicaux mono-, bi- ou tricycliques. De façon préférée, chaque monocycle comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7.

De préférence, chacun des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes, mieux encore de 1 à 3 hétéroatomes. Ces
 15 hétéroatomes sont choisis parmi O, N et S éventuellement à l'état oxydé. Les radicaux polycycliques sont des radicaux dans lesquels chaque monocycle présente au moins deux atomes de carbone en commun avec un autre monocycle. Un exemple de radical tricyclique préféré est la quinuclidine.

Les radicaux polycycliques comprennent par ailleurs les radicaux
 20 constitués de monocycles condensés deux à deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant au moins deux atomes de carbone en commun.

Des exemples d'hétérocycles insaturés à 7 chaînons sont les trithiatriazépines et trithiadiazépines. Des exemples d'hétérocycles
 25 monocycliques saturés de 5 à 7 sommets sont notamment le tétrahydrofurane, le dioxolane, l'imidazolidine, la pyrazolidine, la pipéridine, le dioxane, la morpholine, le dithiane, la thiomorpholine, la pipérazine, le trithiane, l'oxépine, l'azépine, et la pyrrolidine

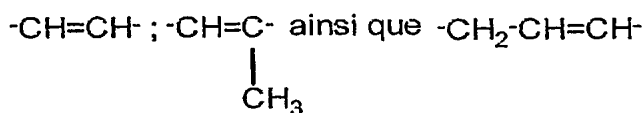
Des exemples de groupes hétérocycliques saturés et insaturés bicyliques
 30 sont les dérivés saturés, respectivement insaturés des groupes hétérocycliques aromatiques mentionnés ci-dessus.

De même, des exemples de groupes hétérocycliques saturés ou insaturés tricycliques sont les dérivés saturés, respectivement insaturés des groupes hétérocycliques aromatiques tricycliques mentionnés ci-dessus.

L'expression "radicaux hétérocycliques saturés et/ou insaturés" signifie
 5 que le radical hétérocyclique peut comprendre une partie hétérocyclique saturée et/ou une partie hétérocyclique insaturée.

Selon l'invention, alkylène représente une chaîne divalente hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 14 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple
 10 de 1 à 4 atomes de carbone. Des exemples préférés de chaîne alkylène sont les chaînes méthylène, éthylène et propylène.

Une chaîne alcénylène est une chaîne divalente hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 2 à 14 atomes de carbone, de préférence de 2 à 10 atomes, mieux encore de 2 à 6 atomes de carbone, par exemple de 2 à 4 atomes
 15 de carbone, comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, par exemple de 1 à 3 insaturations éthyléniques. Des exemples de chaînes alcénylène sont les chaînes :



Il doit être entendu que selon l'invention, l'expression hétérocycle saturé ou insaturé englobe également les radicaux mono- et polycycliques hétérocycliques, saturés et insaturés définis ci-dessus, condensés à un ou plusieurs noyaux aromatiques carbocycliques (aryle) ou hétérocycliques (hétéroaryle), aryle et hétéroaryle étant tels que définis ci-dessus. De préférence,
 25 les noyaux aryle condensés sont phényle ou naphtyle.

De même, les noyaux hétéroaryle condensés sont pyridyle, quinolyle, benzofuryle, oxazolyle, thiénylène, furylène, pyrrolylène, imidazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, pyrrazolyle, isothiazolyle, furazanylène, pyridazinylène, pyrimidinylène, pyridazinylène, pyrazinylène, thiazinylène, oxadiazolyle, triazolyle ou thiadiazolyle.

Un sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué des
 30 composés de formule I dans laquelle Z représente H.

Un autre sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle W représente SO_2 , R^1 représente $-(\text{CH}_2)_t\text{-Hét}$ ou t représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 ou 4 et Hét représente un hétérocycle aromatique, de préférence monocyclique, comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on préférera ceux pour lesquels Hét représente pyridyle et t est 0 ou 1.

Un troisième groupe de composés de formule I est constitué des composés pour lesquels W est $-\text{CO}-$; et R^1 représente $-(\text{CH}_2)_t\text{-Hét}$ où t est un entier choisi parmi 0, 1, 2 et 3 ; et Hét représente un hétérocycle aromatique, de préférence monocyclique, comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on préfère ceux pour lesquels Hét est pyridyle et t est 0 ou 1.

Un cinquième groupe de composés de formule I est constitué des composés pour lesquels le groupe $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-N(Z)-R}^1$ est situé en position méta ou en position para du groupe $-\text{N-N=O}$.

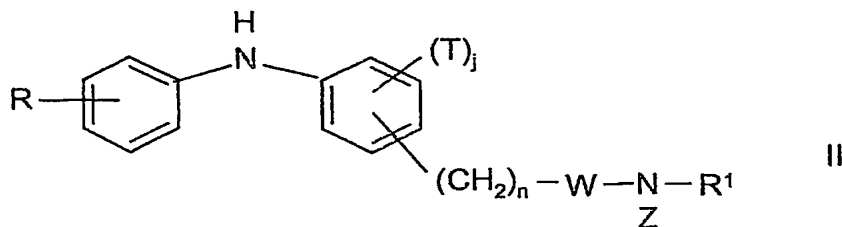
L'invention couvre également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple l'acide tartrique, l'acide dibenzoyltartrique, l'acide mandélique ou l'acide camphosulfonique. Mais un sous groupe préféré de sels est constitué des sels des composés de formule I avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables.

La formule I englobe tous les types d'isomères géométriques et de stéréoisomères des composés de formule I.

Parmi les composés plus particulièrement préférés, on citera :

- le 4-[1-(4-méthoxyphényl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide ;
- le 4-[1-(4-méthoxyphényl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-2-ylbenzamide ;
- le 4-[1-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-hydrazino]-N-pyridin-3-yl-methyl-benzamide.

Les composés de l'invention peuvent être simplement préparés par nitrosation des composés de formule II correspondants de formule :



avec un agent de nitrosation, tel qu'un nitrite de métal alcalin, en milieu acide.

Des exemples d'agents de nitrosation sont les nitrites de métal alcalin (et
5 notamment nitrite de sodium ou de potassium) ou un nitrite d'alkyle en C₁-C₄.

A titre de métal alcalin préféré, on peut citer le nitrite de sodium.

A titre de nitrite d'alkyle préféré, on peut citer le nitrite d'éthyle.

L'homme du métier pourra néanmoins utiliser l'un quelconque des agents
de nitrosation connus dans la technique tels que AgONO, BF₄NO, HOSO₃NO,
10 nBuONO.

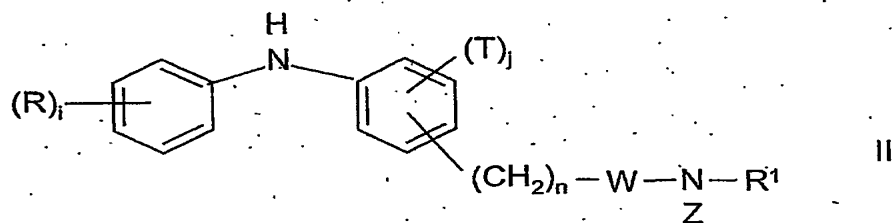
La quantité d'agent de nitrosation nécessaire dépend de la nature de
l'agent de nitrosation utilisée et de la réactivité du substrat de formule II. Elle est
au moins stoechiométrique. De façon générale, le rapport molaire de l'agent de
nitrosation au substrat de formule II varie entre 1 et 30 équivalents, de préférence
15 entre 1 et 20 équivalents.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite de métal alcalin, l'homme du
métier pourra facilement adapter les conditions réactionnelles de façon à mettre
en oeuvre que de 1 à 10, de préférence de 1 à 5, mieux encore de 1 à 3
équivalents de nitrite par rapport au substrat de formule II.

20 Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite d'alkyle, il est préférable
d'opérer en présence de 10 à 25 équivalents molaires de nitrite, de préférence de
15 à 20 équivalents molaires, par rapport à la quantité de substrat de formule II.

Le choix du solvant et les conditions de température sont notamment
fonction du type d'agent de nitrosation sélectionné pour la réaction.

25 Lorsque l'agent de nitrosation est AgONO, nBuONO, ou tBuONO, le
solvant est avantageusement choisi parmi un éther cyclique ou non cyclique (tel
que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, le
diméthoxyéthane ou l'éther diméthylrique du diéthylèneglycol), un hydrocarbure
aliphatique ou aromatique, halogéné (tel que le chloroforme, le tétrachlorure de



avec un agent de nitrosation, tel qu'un nitrite de métal alcalin, en milieu acide.

Des exemples d'agents de nitrosation sont les nitrites de métal alcalin (et notamment nitrite de sodium ou de potassium) ou un nitrite d'alkyle en C_1-C_4 .

A titre de métal alcalin préféré, on peut citer le nitrite de sodium.

A titre de nitrite d'alkyle préféré, on peut citer le nitrite d'éthyle.

L'homme du métier pourra néanmoins utiliser l'un quelconque des agents de nitrosation connus dans la technique tels que $AgONO$, BF_4NO , $HOSO_3NO$, $nBuONO$.

La quantité d'agent de nitrosation nécessaire dépend de la nature de l'agent de nitrosation utilisée et de la réactivité du substrat de formule II. Elle est au moins stoechiométrique. De façon générale, le rapport molaire de l'agent de nitrosation au substrat de formule II varie entre 1 et 30 équivalents, de préférence entre 1 et 20 équivalents.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite de métal alcalin, l'homme du métier pourra facilement adapter les conditions réactionnelles de façon à mettre en oeuvre que de 1 à 10, de préférence de 1 à 5, mieux encore de 1 à 3 équivalents de nitrite par rapport au substrat de formule II.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite d'alkyle, il est préférable d'opérer en présence de 10 à 25 équivalents molaires de nitrite, de préférence de 15 à 20 équivalents molaires, par rapport à la quantité de substrat de formule II.

Le choix du solvant et les conditions de température sont notamment fonction du type d'agent de nitrosation sélectionné pour la réaction.

Lorsque l'agent de nitrosation est $AgONO$, $nBuONO$, ou $tBuONO$, le solvant est avantageusement choisi parmi un éther cyclique ou non cyclique (tel que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylrique du diéthylèneglycol), un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, halogéné (tel que le chloroforme, le tétrachlorure de

carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène, ou le dichlorobenzène). De préférence, le solvant est le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique ou le chloroforme.

La température réactionnelle sera généralement maintenue entre 15 et 70°C, mieux encore entre 17 et 60°C, dans le cas de AgONO et nBuONO, et tBuONO.

Plus particulièrement, dans le cas de AgONO et nBuONO, on opérera dans le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique à une température comprise entre 15 et 30°C, par exemple entre 18 et 25°C.

Dans le cas de tBuONO, on opérera de préférence dans le chloroforme à une température comprise entre 40 et 65°C, par exemple entre 50 et 60°C.

Lorsque l'agent de nitrosation est AgONO, il est souhaitable d'ajouter au milieu réactionnel du chlorure de thionyle.

Lorsque l'agent de nitrosation est HOSO₃NO, la réaction est préférablement mise en œuvre dans un sel de métal alcalin d'acide carboxylique inférieur (en C₁-C₅), tel que l'acétate de sodium, à une température réactionnelle comprise entre -10°C et 30°C, mieux encore entre -5 et 25°C.

Lorsque l'agent de nitrosation est BF₄NO, un solvant approprié est un nitrite tel que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile. Il est souhaitable d'ajouter au milieu réactionnel de la pyridine ou de la N-diméthylaminopyridine, la température réactionnelle étant maintenue entre -30 et 10°C, de préférence entre -25 et 5°C.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite de métal alcalin, la réaction de nitrosation est préférablement mise en œuvre dans un milieu protique fortement polaire. De façon avantageuse, le milieu réactionnel contient de l'eau et un acide de Brønsted ou de Lewis.

Des acides appropriés sont un acide halogénohydrique (tel que HCl), l'acide sulfurique, Al₂(SO₄)₃, l'acide acétique et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, on peut ajouter un alcool aliphatique de type (C₁-C₄)alcool (tel que méthanol ou butanol).

Ainsi, on pourra sélectionner à titre de milieu réactionnel approprié, l'un des systèmes suivants :

- un mélange de méthanol, d'eau, d'acide chlorhydrique et d'acide sulfurique ;

- un mélange d'eau et d'acide sulfurique ;
- un mélange d'eau et d'acide acétique ;
- un mélange d'eau, de butanol et d'acide chlorhydrique ;
- un mélange d'eau et d' $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$; ou bien
- 5 - un mélange d'eau et d'acide chlorhydrique.

De façon avantageuse, la réaction du nitrite de métal alcalin sur le substrat de formule II est réalisée dans un mélange d'acide acétique et d'eau, le rapport de l'acide acétique à l'eau variant entre 80:20 et 20:80, de préférence entre 60:40 et 40:60, par exemple un mélange 50:50. Selon un mode de réalisation préféré,
10 le nitrite de métal alcalin, préalablement dissous dans l'eau, est ajouté goutte à goutte à une solution du substrat de formule II dans l'acide acétique.

La réaction du nitrite de métal alcalin sur le substrat de formule II est mise en œuvre à une température qui est fonction de la réactivité des espèces en présence ; celle-ci varie généralement entre -10 et 50°C , de préférence entre -5
15 et 25°C .

Lorsque la réaction de nitrosation est conduite dans un mélange d'acide acétique et d'eau, une température comprise entre 15 et 25°C convient particulièrement bien.

La réaction du nitrite d'alkyle sur le substrat de formule II est
20 préférablement mise en œuvre en présence d'un alcanol en $\text{C}_1\text{-C}_4$ dans un solvant polaire aprotique.

A titre d'alcanol approprié on peut citer le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le tert-butanol, l'éthanol étant particulièrement préféré.

A titre de solvant polaire, on préfère les hydrocarbures halogénés, tels que
25 le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène ; les éthers tels que l'éther de diéthyle, l'éther de diisopropyle, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylque de diéthyléneglycol ; les nitriles, tels que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile ; les amides, tels que le formamide, le
30 diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamide ; et les mélanges en des proportions quelconques de ces solvants.

De façon avantageuse, la réaction de nitrosation (lorsqu'elle met en jeu un nitrite d'alkyle en tant qu'agent de nitrosation) est conduite dans un mélange à base de d'hydrocarbure aliphatique halogéné et d'un nitrile, et par exemple dans un mélange 90:10 à 50:50, de préférence 90:10 à 70:30 de chloroforme et
 5 d'acétonitrile, en présence d'éthanol.

La quantité d'alcanol devant être incorporée au milieu réactionnel n'est pas critique selon l'invention. Elle représente généralement 5 à 50% en poids du milieu réactionnel, de préférence 5 à 25% en poids.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite d'alkyle, la température
 10 réactionnelle est généralement maintenue entre -20 et 20°C , de préférence entre -10 et 10°C , de préférence entre 0 et 5°C .

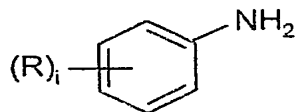
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on ajoute goutte à goutte une solution du nitrite d'alkyle dans l'alcanol au substrat de formule II préalablement dissous dans le solvant polaire sélectionné.

15 En variante, la réaction est mise en œuvre dans un milieu fortement polaire constitué d'un mélange d'un acide carboxylique aliphatique en $\text{C}_1\text{-C}_4$ ($(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl-COOH}$), de l'anhydride d'acide correspondant et du sel carboxylate de métal alcalin correspondant, en présence de P_2O_5 . A titre d'exemple, on pourra sélectionner un milieu réactionnel constitué d'acide acétique, d'anhydride
 20 acétique, d'acétate de potassium et de P_2O_5 . En ce cas, la température réactionnelle est avantageusement maintenue entre 10 et 100°C , de préférence entre 15 et 85°C .

Les composés de formule II peuvent être préparés par mise en œuvre de l'un des procédés suivants.

25 **A. Préparation des composés de formule II dans laquelle W représente CO ou SO_2 .**

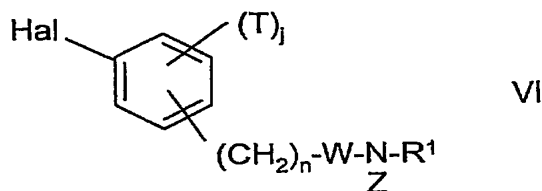
Une méthode de préparation de composés de formule II dans laquelle W représente CO ou SO_2 , consiste à faire réagir un composé de formule V :



V

dans laquelle

R et i sont tels que définis ci-dessus pour la formule II, avec un composé de formule VI :



dans laquelle

Hal représente un atome d'halogène tel que le brome ou le chlore, de préférence le brome ; T, j, n, W, Z et R¹ sont tels que définis ci-dessus.

Cette réaction est avantageusement mise en œuvre en présence d'une base. Comme exemple de base, on pourra opter pour l'une quelconque de celles énumérées ci-dessus. De préférence, on sélectionnera un alcoolate de métal alcalin tel que le méthylate, l'éthylate ou le tert-butylate de sodium ou de potassium que l'on introduira dans le milieu réactionnel à raison de 1 à 2 équivalents pour un équivalent du composé VI, par exemple entre 1,2 et 1,7 équivalents.

10

15

Cette réaction est généralement conduite à une température comprise entre 50 et 180°C, de préférence à une température comprise entre 80 et 150°C.

La température est fonction de la nature des espèces en présence et notamment de la force de la base et de la réactivité des composés V et VI en présence.

20

Le solvant est généralement choisi parmi les solvants aprotiques polaires définis ci-dessus.

A titre de solvants préférés, on peut citer les éthers et notamment les glymes tels que le 1,2-diméthoxyéthane, l'éther diméthylique de diéthylèneglycol (diglyme) ou l'éther diméthylique de triéthylèneglycol (triglyme), le diglyme étant plus particulièrement préféré et les hydrocarbures aromatiques du type du xylène et du toluène.

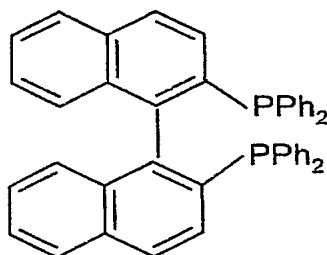
25

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le rapport molaire de l'amine V au composé VI varie entre 1 et 2, mieux encore entre 1 et 1,5, par exemple entre 1,1 et 1,3.

30

De façon avantageuse, il est souhaitable d'introduire un catalyseur au palladium (0) dans le milieu réactionnel.

Un tel catalyseur peut être obtenu par introduction dans le milieu réactionnel du système $(dba)_3Pd_2$ (tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)) +
 5 BINAP où BINAP est la diphosphine de formule :



A titre d'illustration, chacune des substances catalytiques $(dba)_3Pd_2$ et
 10 BINAP sont introduites dans le milieu réactionnel à raison de moins de 10% en poids. De manière particulièrement avantageuse, le rapport molaire du BINAP au $(dba)_3Pd_2$ varie entre 1,5 et 4, de préférence entre 2 et 3.

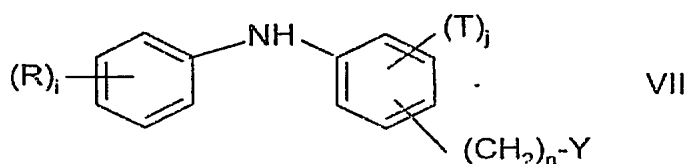
Pour la mise en œuvre de cette réaction, l'homme du métier pourra s'inspirer de J. Org. Chem. (2000), 65, 1144-1157.

15

B. Préparation des composés de formule II dans laquelle W représente CO.

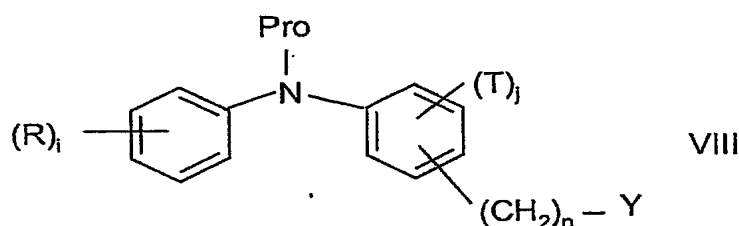
Une méthode de préparation des composés de formule II dans laquelle W
 20 représente CO consiste à mettre en œuvre successivement les étapes suivantes :

i) on fait réagir un composé de formule VII :



25 dans laquelle :

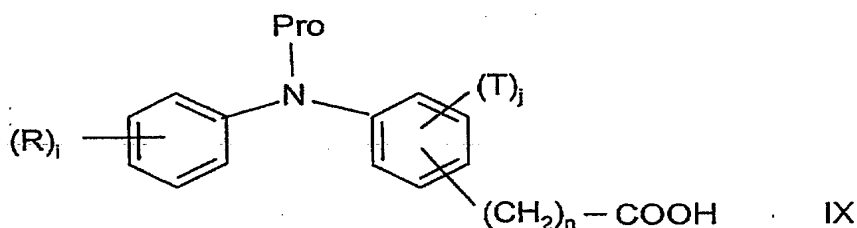
R, i, T, j et n sont tels que définis pour la formule II et Y représente une fonction ester tel que alcoxycarbonyle ; aryloxycarbonyle ; arylalcoxycarbonyle ; où les parties aryle et alkyle sont tels que définies ci-dessus et éventuellement substituées par alkyle, alcoxy ou halogène, avec un agent électrophile approprié de façon à protéger la fonction amine du dérivé diphenylamine de formule VII ci-dessus ; ce par quoi on isole un composé de formule VIII :



dans laquelle :

- 10 R, i, T, j, n et Y sont tels que définis ci-dessus et Pro représente un groupement protecteur,
- ii) on saponifie la fonction ester du composé résultant de formule VIII, à l'aide d'une base appropriée, ce par quoi on obtient l'acide carboxylique de formule :

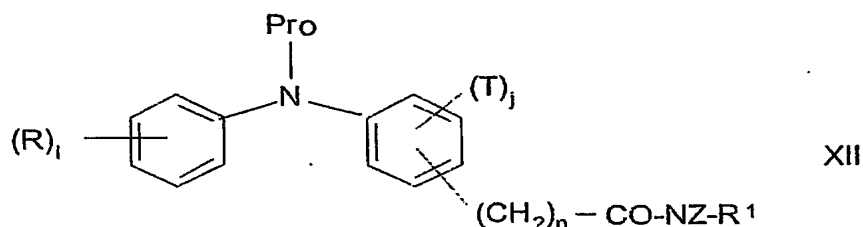
15



dans laquelle

R, i, T, j, Pro et n sont tels que définis ci-dessus ;

- 20 iii) on réalise la condensation de l'acide carboxylique de formule IX avec un amine de formule X : R^1-NZH , éventuellement après activation de la fonction carboxylique ; ce par quoi on obtient le composé de formule XII :



dans laquelle

R, i, Pro, T, j, n, Z et R¹ sont tels que définis ci-dessus ;

- 5 iv) on élimine la fonction protectrice Pro de façon à libérer la fonction amine de la diphénylamine, ce par quoi on isole le composé de formule II.

A l'étape i), l'homme du métier pourra sélectionner l'un quelconque des groupes protecteurs connus dans la technique et qui sont notamment décrits dans "Protective groups in organic synthesis, Greene T, W et Wuts P.G.M, ed.
10 John Wiley et Sons, 1991" et "Protecting groups, Kocienski P.J., 1994, Georges Thienre Verlag".

A titre d'exemple, la fonction amine peut être protégée par une fonction tert-butoxycarbonyle.

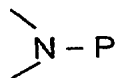
Dans ce but, on pourra faire réagir le composé de formule VII avec au
15 moins un équivalent de di(tert-butyl)dicarbonate, en présence d'une base forte tel qu'un hydroxyde d'ammonium ou de métal alcalin ou en présence d'un hydruire de métal alcalin tel que l'hydruire de sodium.

Cette réaction est préférablement conduite dans un solvant polaire aprotique tel qu'un hydrocarbure aromatique ou aliphatique, éventuellement
20 halogéné ; un éther (l'éther diéthylique, l'éther de diisopropyle, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylique de diéthylèneglycol ; une cétone (la cétone, la méthyléthylcétone, l'isophorone ou la cyclohexanone) ; un nitrile (l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile) ; un amide (le
25 formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamide).

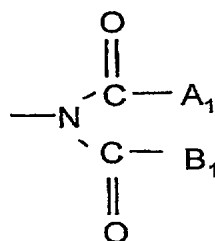
De préférence, le diméthylformamide est choisi comme solvant.

La température réactionnelle est préférentiellement comprise entre 0 et 35°C, par exemple entre 5 et 25°C.

D'autres groupements protecteurs de la fonction amino, les groupements acyle de type R-CO (où R est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle, R étant éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou halogène), les groupements formant urée de formule $\text{—CO—NA}_2\text{B}_2$ ou les groupements formant uréthane de formule —CO—OA_2 (dans lesquelles A_2 et B_2 sont indépendamment alkyle, aryle, arylalkyle ou cycloalkyle-éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou halogène-ou bien A_2 et B_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle, mono- ou polynucléaire- de préférence mono- ou binucléaire- saturé, insaturé ou aromatique éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou halogène), les groupements formant thiouréthane de formule $\text{—CS—NA}_2\text{B}_2$ (où A_2 et B_2 sont tels que définis ci-dessus), les groupements diacyle où :



dans les formules III et IV représente le groupe :



dans lequel :

A_1 et B_1 sont indépendamment alkyle, aryle, arylalkyle ou cycloalkyle-éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou halogène ou bien A_1 et B_1 forment ensemble avec N et les deux groupes carbonyle un hétérocycle mono- ou polynucléaire- de préférence mono- ou binucléaire- saturé, insaturé ou aromatique éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou halogène- tel que phtalamide, les groupements tétrahydropyranyle, et plus rarement les groupements alkyle, alcényle (allyle ou isopropényle), arylalkyle tels que trityle ou benzyle et les groupes de type benzylidène.

Comme exemples de groupe protecteur du groupe amino, on peut mentionner le groupe formyle, le groupe acétyle, le groupe chloroacétyle, le groupe dichloroacétyle, le groupe phénylacétyle, le groupe thiénylacétyle, le

groupe tert-butoxycarbonyle, le groupe benzyloxycarbonyle, le groupe trityle, le groupe p-méthoxybenzyle, le groupe diphénylméthyle, le groupe benzylidène, le groupe p-nitrobenzylidène, le groupe m-nitrobenzylidène, le groupe 3,4-méthylènedioxybenzylidène et le groupe m-chlorobenzylidène.

5 Des groupements protecteurs particulièrement préférés sont notamment (C₁-C₆)alcoxycarbonyle et (C₈-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alcoxycarbonyle tels que tert-butyloxycarbonyle et benzyloxycarbonyle.

A l'étape ii), on procède à la saponification de la fonction ester. La saponification est réalisée de façon connue en soi en présence d'une base forte,
10 généralement une base minérale choisie parmi NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃ ou K₂CO₃.

La saponification pourra être réalisée dans un mélange d'eau et d'alcanol inférieur, tel que l'éthanol ou le méthanol. De façon avantageuse, on opère en présence d'un excès de base par rapport à la quantité d'ester de formule VIII. A
15 titre d'exemple, le rapport molaire de la base au composé de formule VIII varie entre 1 et 5 équivalents, de préférence entre 1 et 3 équivalents.

A l'étape iii), la condensation est préféablement réalisée par réaction de l'amine R¹-NHZ sur une forme activée dudit acide, éventuellement préparée in situ.

20 Des groupes activateurs préférés de la fonction acide carboxylique qui sont bien connus dans l'art sont par exemple le chlore, le brome, un groupe azide, imidazolid, p-nitrophénoxy, 1-benzotriazole, un groupe N-O-succinimide, acyloxy et plus particulièrement pivaloyloxy, (alcoxy en C₁-C₄)carbonyloxy tel que C₂H₅O-CO-O-, dialkyl- ou dicycloalkyl-O-uréide.

25 La réaction de l'amine X, de formule R¹-NHZ sur l'acide carboxylique de formule XII, éventuellement sous forme activée, est préféablement conduite en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide ou le chlorure d'acide bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonique. Des exemples de carbodiimides sont notamment les dicyclohexyl- et diisopropylcarbodiimides ou les carbodiimides
30 solubles dans un milieu aqueux. Un autre type d'agent de condensation est le chlorure d'oxalyle.

De façon avantageuse, on opère en présence d'une base, telle qu'une base organique. Des exemples préférés de base sont la triéthylamine, la tributylamine ou la diisopropyléthylamine.

On opère généralement dans un solvant aprotique polaire tel que l'un de
5 ceux mentionnés ci-dessus.

A titre d'hydrocarbure aliphatique ou aromatique éventuellement halogéné, on peut citer le benzène, le toluène, le xylène, le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène.

10 Comme solvant préféré, on optera en priorité pour un glyme, tel que le diglyme, le diméthylformamide, le chlorure de méthylène et leurs mélanges.

La quantité d'agent de condensation est préférablement au moins égale (en % molaire) à la quantité d'acide de formule IX. De préférence, le rapport molaire de l'agent de condensation à l'acide de formule IX varie entre 1 et 3
15 équivalents, par exemple entre 1 et 2.

Quant au rapport molaire de la base à l'acide, il varie de préférence entre 1 et 3 équivalents, de préférence entre 1 et 2 équivalents.

Les agents de condensation préférés sont le chlorure d'oxalyle et le chlorure d'acide bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonique.

20 Comme base préférée, on citera la triéthylamine.

Le protocole opératoire généralement suivi comprend la réaction de l'acide avec l'agent de condensation, éventuellement en présence de la base, à une température qui varie entre 15°C et 55°C, par exemple entre la température ambiante et 45°C.

25 Dans un deuxième temps, on introduit au milieu réactionnel l'amine de formule X éventuellement en association avec la base sélectionnée pour la réaction, et on porte l'ensemble à une température comprise entre 80°C et 150°C, par exemple entre 110°C et 130°C.

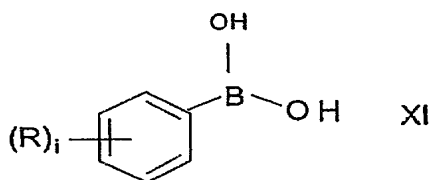
La préparation des composés de formule II dans laquelle W représente
30 CO peut être réalisée sans protection intermédiaire de la fonction azotée de la diphenylamine par mise en œuvre :

- d'une première étape de saponification analogue à l'étape ii) décrite ci-dessus mais utilisant comme produit de départ le composé de formule VII en tant que tel;

- d'une seconde étape de condensation du composé carboxylique résultant de formule XVII tel que défini ci-dessus avec une amine de formule X : R^1-NZH telle que définie ci-dessus dans des conditions réactionnelles analogues à celles décrites généralement ci-dessus à l'étape iii).

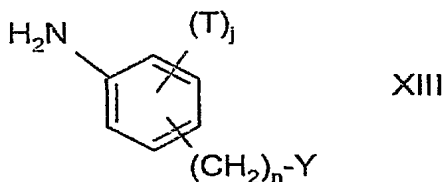
Les composés de formule VII peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule XI :

10



dans laquelle :

R et i sont tels que définis ci-dessus sur un composé de formule XIII



15

dans laquelle :

n, T, j et Y sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un activateur approprié, tel que l'acétate de cuivre, et d'une base, de préférence une base organique.

De façon avantageuse, le rapport molaire du composé XI au composé XIII varie entre 1 et 5 équivalents, de préférence entre 1,2 et 3, par exemple entre 1,5 et 2,5.

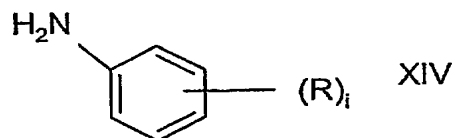
La base est de préférence utilisée à raison de 1 à 5 équivalents molaire par rapport à la quantité de composé XIII.

Enfin, on utilise généralement environ 1 à environ 2 équivalents d'acétate de cuivre par rapport à la quantité de composé XIII.

25

La réaction est de préférence conduite dans un solvant aprotique polaire, tel que défini ci-dessus, par exemple le dichlorométhane, à température ambiante, c'est-à-dire à une température comprise entre 15 et 30°C.

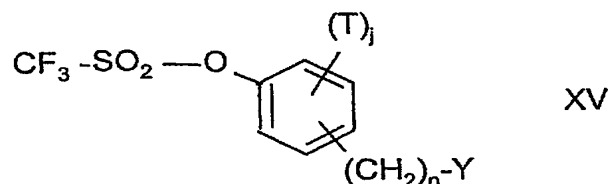
En variante les composés de formule VII peuvent être préparés par
5 réaction d'une amine XIV :



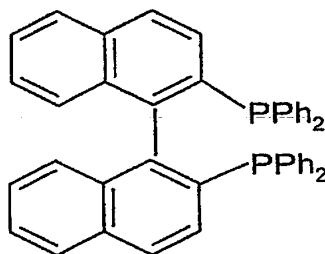
dans laquelle :

R et i sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule XV :

10



dans laquelle T, j, n et Y sont tels que définis ci-dessus, en présence de Cs₂CO₃ et d'un mélange de Pd(OAc)₂ et de BINAP, le BINAP répondant à la formule :



15

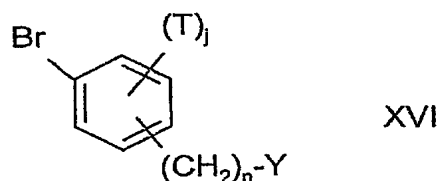
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le rapport molaire du composé XIV au composé XV varie entre 1 et 3 équivalents, de préférence entre 1 et 2.

20 Cs₂CO₃ est utilisé à raison de 1 à 2 équivalents, par exemple 1 à 1,5 équivalents par rapport à la quantité de composé XV.

Pd(OAc)₂ et BINAP sont utilisés en quantité catalytique.

La réaction est mise en œuvre dans un solvant organique polaire aprotique tel qu'un hydrocarbure aromatique, par exemple dans le toluène, à une température comprise entre 40 et 150°C, par exemple entre 80 et 110°C.

Une autre variante de préparation des composés de formule VII consiste à faire réagir une amine de formule XIV, telle que définie ci-dessus, avec un composé de formule XVI :



dans laquelle T, j, n et Y sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un mélange de Pd(dba)₂ et de P(tBu)₃ et d'une base de type alcoolate de métal alcalin, tel qu'un méthylate, un éthylate ou un tert-butylate de potassium ou de sodium.

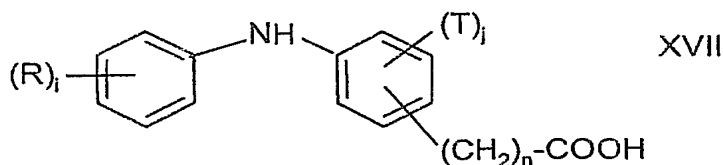
Pd(dba)₂ désigne le bis(dibenzylidèneacétone)-palladium.

Cette réaction est préférablement mise en œuvre dans un solvant apolaire aprotique, tel qu'un hydrocarbure aromatique, par exemple le toluène.

Le rapport molaire du composé XVI au composé XIV varie généralement entre 1 et 1,5 équivalents alors que Pd(dba)₂ et P(tBu)₃ sont utilisés en quantité catalytique.

La base est généralement incorporée en large excès dans le milieu réactionnel.

Le composé de formule IX peut être obtenu par introduction d'un groupement protecteur de la fonction amino, à partir d'un composé de formule XVII :

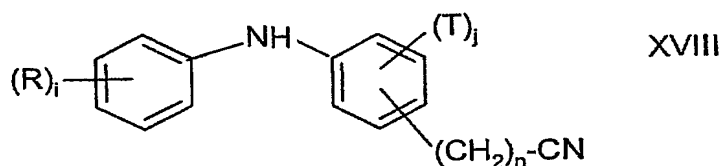


dans laquelle :

R, i, j, T et n sont tels que définis ci-dessus.

Pour la mise au point des conditions réactionnelles l'homme du métier pourra s'inspirer des conditions généralement décrites ci-dessus à la méthode B, étape i pour la préparation des composés de formule II dans laquelle W représente CO.

Les composés de formule XVII peuvent être simplement obtenus à partir des composés correspondants de formule XVIII.



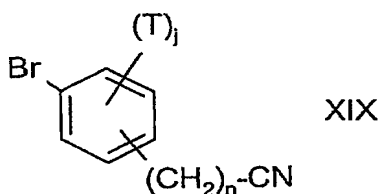
dans laquelle :

R, i, T, j et n sont tels que définis ci-dessus, par action d'une base telle qu'une base minérale. Parmi les bases minérales mentionnées ci-dessus, KOH et NaOH sont préférées.

Cette réaction est généralement mise en œuvre dans un solvant tel qu'un solvant aqueux, ou en milieu alcoolique (par exemple alcool inférieur, tel que méthanol ou éthanol, le terme inférieur désignant des alcools présentant de 1 à 6 atomes de carbone).

Un autre type de solvant est constitué des éthers de type éthylèneglycol, propylèneglycol et polyéthylèneglycol. La température réactionnelle varie de la température ambiante (15-25°C) à 150°C.

Les composés de formule XVIII peuvent être préparés par condensation d'un composé de formule XIX tel que défini ci-dessus avec un composé de formule XIX :



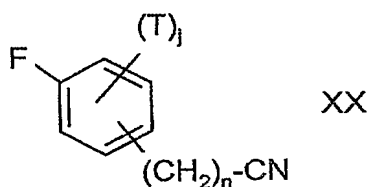
dans laquelle :

T, j, et n sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une base de type alkylate de métal alcalin et d'un mélange de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et de $\text{P}(\text{tBu})_3$.

5 Les conditions de mise en œuvre de cette réaction sont du type de celles préconisées dans le cas de la réaction du composé XIV avec le composé XVI.

Les composés de formule XVIII peuvent être en outre préparés par réaction de condensation d'une amine de formule XIV avec un composé de formule XX :

10



dans laquelle T, j et n sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une base de type alkylate de métal alcalin, de préférence le tert-butylate de potassium.

15 Des solvants appropriés sont notamment les solvants polaires et plus particulièrement les solvants de type amide ou nitrile, tels que acétonitrile ou isobutyronitrile, formamide, diméthylformamide, diméthylacétamide ou hexaméthylphosphorylamide ; ou bien encore un solvant du type du diméthylsulfoxyde.

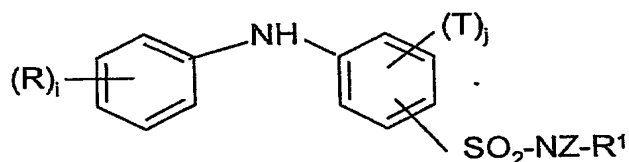
20 De manière préférée, on opère en présence, d'une quantité équimolaire des composés XIV et XX. Il peut être avantageux d'opérer néanmoins en présence d'un excès d'amine XIV par exemple jusqu'à 5 équivalents, mieux encore jusqu'à 2 équivalents.

25 Cette réaction est avantageusement conduite dans le diméthylsulfoxyde, le rapport molaire de la base au composé de formule XX variant entre 1 et 5 équivalents, de préférence entre 1 et 3 équivalents.

L'invention concerne également les composés de formule II qui sont nouveaux.

Parmi ceux-ci, on distingue plus particulièrement les composés de formule

30 III :



dans laquelle :

- 5 i, j, R, Z et T sont tels que définis ci-dessus ;
 R^1 représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ;
 $-(CH_2)_r-Ph^\circ$ où Ph° éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, et, r
représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R^1 représente $-(CH_2)_t-Hét$ où
Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ;
10 et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
radicaux St et t est choisi parmi un entier 0, 1, 2 et 3 ; à l'exclusion des composés
suivants définis par la formule III dans laquelle :
- a) R en position 2 = R en position 4 = NO_2 ; $i=2$; $j=0$; $Z=H$; et R^1 = 2-pyridyle ;
ou bien
15 b) R en position 2 = R en position 4 = NO_2 ; $i=2$; $j=0$; $Z=H$; et R^1 représente 2,6-
diméthyl-4-pyrimidinyle, ou 4,6-diméthyl-2-pyrimidinyle ;
c) R^1 représente phényle ; $Z=H$; $i=0,1$; $j=0$; et R représente diéthylamino ;
d) R^1 représente 2,4-dinitrophényle ; $i=2$; R en position 2 = R en position 4 = NO_2
; $j=0$; $Z=H$;
20 e) R^1 représente 2,4,6-triisopropylphényle ; $Z=H$; $i=1$; $j=0$; R=di(n-hexyl)amino.
f) R en position 2 = R en position 6 = R en position 4 = NO_2 ; $i=3$; $j=0$; $Z=H$;
 R^1 = 2,6-diméthoxy-4-pyrimidinyle ;

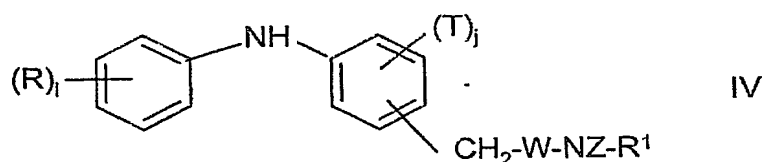
D'autres composés préférés de formule II sont les composés de formule III
dans laquelle :

- 25 i, j, R, Z et T sont tels que définis ci-dessus ;
 $W = -CO-$;
 R^1 représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ;
 $-(CH_2)_r-Ph^\circ$ où Ph° est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St
et r représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R^1 représente
30 $-(CH_2)_t-Hét$ où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ;

pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, St est choisi parmi nitro ; un atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy et t est choisi parmi un entier 0, 1, 2 et 3 ; à l'exclusion des composés suivants définis par la formule III dans laquelle :

- a) R_1 = 4-méthyl-3-nitrophényle ; 4-éthoxy-phényle ; 2-bromo-4-nitrophényle ; phényle ; 4-bromophényle ; 2-chlorophényle ; 3-fluorophényle ; 4-méthoxyphényle ; 2-méthoxyphényle ; 4-diméthylaminophényle ; 3-méthoxyphényle ; 2,4-dinitrophényle ; 4-méthylphényle ; 3-méthylphényle ; ou 2-méthylphényle ; $i=2,3$; $R=NO_2$; $j=0$;
 b) R_1 = 2-pyridyle ; $i=3$; $R=NO_2$; $j=0$.

Comme autres composés de formule II, on distingue les composés de formule IV :



dans laquelle :

- W représente $-CO-$ ou $-SO_2-$;
 i, j, R, Z et T sont tels que définis à la revendication 1 ;
 R^1 représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ;
 $-(CH_2)_r-Ph^\circ$ où Ph° est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, St est choisi parmi nitro ; un atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy, et r représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R^1 représente $-(CH_2)_t-Hét$ où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St choisi parmi nitro ; un

atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé et/ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy ; et t est choisi parmi les entiers 0, 1, 2 et 3.

5 Les composés de formule II ci-dessus sont non seulement utilisables comme intermédiaires dans la synthèse des composés de formule I, mais présentent une activité antioxydante qui les rend capable de limiter l'activité destructrice d'espèces radicalaires oxydantes.

10 Les composés de formule I de l'invention augmentent le taux d'oxyde nitrique.

Une solution d'un composé de l'invention de formule I libère spontanément de l'oxyde nitrique. Les ions nitrites qui en résultent sont titrés par colorimétrie grâce à un réactif spécifique (Griess). Pour tenir compte de l'éventuel relargage d'ions nitrates en plus des nitrites, on ajoute au milieu réactionnel de la nitrate

15 réductase bactérienne laquelle permet de réduire les ions nitrates formés.

Les tests suivants ont été mis en œuvre de façon à mettre en évidence cette activité.

Les réactions et mesures sont faites en plaques 96 puits transparentes. Les produits à tester sont dissous extemporanément à une concentration de

20 3 mM dans le diméthylsulfoxyde. On introduit alors dans chaque puits 95 μ l d'un réactif contenant la nitrate réductase (0,18 U/ml en tampon PBS 100 mM pH 7,5, β -NADPH 210 μ M, FAD 5 μ M) et 5 μ l de la solution du produit à tester (concentration finale de 150 μ M). Après agitation, on laisse incuber 4 h à 37° C. La réaction est ensuite arrêtée par l'addition de 100 μ l du réactif de Griess

25 (Sigma G4410). On laisse agir 5 min à température ambiante, puis on lit la densité optique à 540 nm. Cette valeur proportionnelle à la concentration en nitrites + nitrates du milieu. Une gamme d'étalonnage est faite à chaque plaque à partir de NaNO_2 .

Les résultats sont exprimés en μ moles/l (μ M) de nitrites + nitrates

30 relarguées dans le tableau A pour certains des composés de formule I exemplifiés ci-après.

Les composés de l'invention de formule I diminuent l'activité biologique des espèces radicalaires oxydantes.

Le protocole utilisé pour démontrer l'activité des composés de formule I est exposé ci-dessous.

Des LDL humaines mises en solution aqueuse en présence d'ion cuivrique, s'oxydent spontanément sur leur composant protéique, l'apolipoprotéine-B. Cette oxydation rend la particule fluorescente, ce qui est mis à profit pour la mesure d'un effet pharmacologique.

Les réactions et mesures sont faites en plaques 96 puits noires. On mélange d'abord 10 μ l d'une solution du produit à tester dissous dans le diméthylsulfoxyde avec 170 μ l d'une solution de LDL humaine à 120 μ g/ml et 20 μ l de CuCl_2 100 μ M. Après agitation, on laisse incuber 2 h à 37° C, et on réalise une première lecture de fluorescence (excitation à 360 nm, lecture à 460 nm). On laisse encore incuber ensuite pendant 22 h, pour réaliser une deuxième lecture dans les mêmes conditions. La différence est d'autant plus faible que le produit testé est doté d'un pouvoir antioxydant. Le probucol est utilisé comme produit de référence à 10 μ M.

Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI_{50}) de l'oxydation sont réalisées à partir de 3 concentrations de produit à tester. Elles sont rapportées dans le tableau B suivant pour certains des composés de formule I exemplifiés ci-dessous.

Tableau A

Exemples	Nitrites-Nitrates (μM)
1b	63
4b	70
5b	47
6b	58
9b	46
10b	67
13b	92
14b	90
15b	82
16b	97
17b	82
18b	81
19b	52
20b	53
22b	68
23b	60
29b	90
54b	108
55b	60
58b	96
132b	82
133b	51
134b	55
135b	75
136b	98
137b	94
138b	95
139b	88

5

Tableau B

Exemples	Cl ₅₀ effet antioxydant (μM)
1b	4,6
4b	12,7
15b	4,8
132b	9,3
135b	8,6

Les composés de formule II ci-dessus sont non seulement utilisables comme intermédiaires dans la synthèse des composés de formule I, mais présentent une activité antioxydante qui les rend capables de limiter l'activité destructrice d'espèces radicalaires oxydantes.

5 L'activité antioxydante des composés de formule II est révélée in vitro, par exemple, par évaluation de l'aptitude des composés de formule II à empêcher l'oxydation des lipoprotéines humaines de faible poids moléculaire.

Les CI_{50} mesurées dans le cas d'un certain nombre de composés de formule II sont rapportées dans le tableau C ci-dessous.

10

TABLEAU C

Exemples	CI_{50} effet antioxydant (μM)
4a	9,1
8a	10,0
33a	12,9
132a	7,7
134a	4,5
135a	7,5
136a	19,8

Les composés de l'invention de formule I et II présentent en outre une activité hypotriglycéridémiant. celle-ci a notamment été observée par les
15 inventeurs sur un modèle d'animal pathologique.

Les composés de formule I et II de l'invention ont par ailleurs pour effet de réduire les taux sanguins d'acides gras libres et d'augmenter les taux sanguins d'HDL cholestérol.

20 L'effet du traitement a une incidence sur l'insulinémie qui est abaissée et permet une modulation de la résistance à l'insuline.

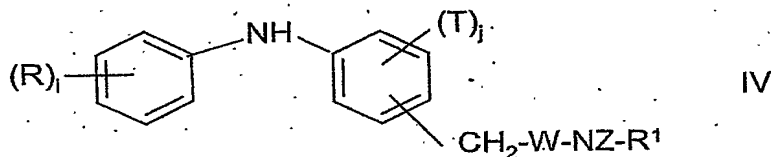
Ces propriétés des composés de l'invention sont utiles dans la prévention et le traitement du diabète, notamment en raison de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

25 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation des composés de formule I et II de l'invention pour la préparation d'un médicament

pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, St est choisi parmi nitro ; un atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy et t est choisi parmi un entier 0, 1, 2 et 3 ; à l'exclusion des composés suivants définis par la formule III dans laquelle :

- a) R_1 = 4-méthyl-3-nitrophényle ; 4-éthoxy-phényle ; 2-bromo-4-nitrophényle ; phényle ; 4-bromophényle ; 2-chlorophényle ; 3-fluorophényle ; 4-méthoxyphényle ; 2-méthoxyphényle ; 4-diméthylaminophényle ; 3-méthoxyphényle ; 2,4-dinitrophényle ; 4-méthylphényle ; 3-méthylphényle ; ou 2-méthylphényle ; $i=2,3$; $R=NO_2$; $j=0$;
 b) R_1 = 2-pyridyle ; $i=3$; $R=NO_2$; $j=0$.

Comme autres composés de formule II, on distingue les composés de formule IV :



dans laquelle :

W représente $-CO-$ ou $-SO_2-$;

i, j, R, Z et T sont tels que définis ci-dessus pour la formule Ia ;

R^1 représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; -
 $(CH_2)_r-Ph^\circ$ où Ph° est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, St est choisi parmi nitro ; un atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy, et r représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R^1 représente $-(CH_2)_r-Hét$ où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St choisi parmi nitro ; un

utilisable dans le traitement du syndrome métabolique d'insulino-résistance (SMIR).

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une composition
5 pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule I tel que défini précédemment en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule II en
10 association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale
15 sous forme de solution, crème ou gel.

Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre
20 ou une capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthycellulose, l'acacia, la gomme adragante, la
25 gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropyl-méthycellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût
30 englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthycellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le crésol et le chlorocrésol.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule I tel que défini précédemment pour la préparation d'un médicament pour le traitement de pathologies caractérisées par un défaut de production de monoxyde d'azote et/ou une situation de stress oxydatif.

Selon l'un de ses derniers aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule II pour la préparation d'un médicament antioxydant utilisable comme piège à radicaux libres.

La présente invention est illustrée ci-dessous à la lumière des exemples suivants.

La fréquence de l'appareil de RMN utilisée pour l'enregistrement des spectres du proton des exemples proposés ci-dessous est de 300 MHz.

Les spectres de LC-MS sont obtenus sur un appareil simple quadrupôle, équipé d'une sonde électrospray.

Exemple 14-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamidea) 4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

A un mélange sous azote, de 65 g (234 mmoles) de 4-bromo-N-pyridin-3-ylbenzamide préparé selon C.A. (1967), 66, 37125h, de 34,7 g (281 mmoles) de 4-méthoxyaniline et de 825 ml de diglyme (diethylene glycol dimethylether), on ajoute 5,4 g (5,85 mmoles) de tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0), 10,9 g (17,55 mmoles) de BINAP racémique (2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphtyle) et 33,7 g (351 mmoles) de t-butylate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé à 130° C pendant 15 heures. Après refroidissement, on verse sur 4 l d'eau et on extrait par de l'acétate d'éthyle.

La phase organique lavée par H₂O est séchée sur Na₂SO₄ avant d'être concentrée pour donner un résidu solide qui après trituration dans 250 ml de dichlorométhane et séchage sous vide, est recristallisé dans l'éthanol pour fournir 41,8 g d'un solide beige.

(Rendement = 55,9 %).

F = 178-180° C

IR (KBr) : ν = 3235 (NH) ; 1647 (CO)

LC-MS ES⁺ : 320,34 (M+1)

RMN (DMSO-d₆) : 3,84 et 3,86 (3H, 2s) ; 6,9 (4H,m) ; 7,2 (2H,m) ; 7,4 (1H,m) ; 7,85 (2H,d,J=8,7Hz) ; 8,2 (1H,m) ; 8,3 (1H,m) ; 8,5 (1H,s) ; 8,9 (1H,d,J=2,2Hz) ; 10,1 (1H,s échangeable avec CF₃COOD).

b) 4-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

A une solution de 41,8 g (131 mmoles) du composé préparé dans l'exemple 1a, dans 1300 ml d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte à température ambiante, une solution de 18,1 g (262 mmoles) de nitrite de sodium, dans 375 ml d'eau.

Après agitation 2,5 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 8,7 l d'eau glacée, et extrait par CHCl₃ (3 x 1 l) puis par CH₂Cl₂ (6 l).

La phase organique décantée est lavée par une solution de NaHCO₃, puis à l'eau jusqu'à neutralité, avant d'être séchée sur Na₂SO₄.

Après filtration et concentration sous vide à 25° C, on obtient un solide qui est trituré avec 600 ml de pentane.

Le solide est filtré et séché sous vide à température ambiante pour donner 44,2 g d'un solide beige orangé.

(Rendement : 96,9 %).

F = 167-169° C

5 IR (KBr) : ν = 3326 (NH) ; 1649 (CO)

LC-MS ES⁻ : 347,29 (M-1)

LC-MS ES⁺ : 319,30 (M-NO+1)

RMN (DMSO-d₆) des 2 conformères : 3,80 (3H,2s) ; 7,0-7,6 (7H,m) ; 8,05 (2H,m) ; 8,15 (1H,m) ; 8,30 (1H,m) ; 8,90 (1H,d,J=2,2Hz) ; 10,5 (1H,2s).

10 Analyse centésimale : C₁₉H₁₆N₄O₃ (348,36)

	C %	H %	N %
Calculé	65,17	4,66	16,00
Trouvé	65,28	4,62	15,84

15

Exemple 2

N-(4-Methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]benzamide

a) Ethyl 4-[(4-methoxyphenyl)amino]benzoate

Un mélange de 0,545 g (3,3 mmoles) de 4-aminobenzoate d'éthyle, de
 20 0,597 g (3,3 mmoles) d'acétate de cuivre, de 1 g (6,6 mmoles) d'acide 4-methoxyphenylboronique et de 0,670 g (6,6 mmoles) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane est agité 24 h à température ambiante. On rajoute alors dans le milieu 1 g (6,6 mmoles) d'acide 4-methoxyphenylboronique, 1,19 g (6,6 mmoles) d'acétate de cuivre et 0,67 g (6,6 mmoles) de triéthylamine. Après
 25 48 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans l'eau et extrait par CH₂Cl₂. Après filtration d'un insoluble et décantation, la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur Na₂SO₄, avant d'être concentrée sous vide. Le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange heptane-acétate d'éthyle (6:1) fournit 0,543 g de cristaux beige.

30 (Rendement : 60,7 %).

RMN (DMSO-d₆) : 1,1 (3H,t,J=7,1Hz) ; 3,6 (3H,s) ; 4,1 (2H,q,J=7,1Hz) ; 6,7-6,9 (4H,m) ; 7,0 (2H,m) ; 7,6(2H,d,J=8,8Hz) ; 8,4 (1H,s)

IR (KBr) : ν = 3344 (NH) ; 1697 (CO)

b) Ethyl 4-[(t-butoxycarbonyl)(4-methoxyphenyl)amino]benzoate

A une solution constituée de 2 g (7,37 mmoles) du composé préparé dans l'exemple 2a, dans 20 ml de DMF, on ajoute par portion à 10° C, 0,354 g (8,84 mmoles) d'HNa à 60 % dans l'huile.

5 Après agitation 1/2 heure à température ambiante, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,6 g (7,37 mmoles) de di(tert-butyl) dicarbonate dans 10 ml de DMF. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 heures, avant d'être versé sur 300 ml d'eau, acidifié jusqu'à pH 3 par l'acide acétique et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique lavée à l'eau et
10 séchée sur Na₂SO₄ est concentrée sous vide.

Le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange heptane-acétate d'éthyle (4:1) fournit 2,14 g d'une huile jaune clair.

(Rendement : 78,4 %).

RMN (CDCl₃) : 1,35 (3H,t,J=7,1Hz) ; 1,4 (9H,s) ; 3,8 (3H,s) ; 4,35
15 (2H,q,J=7,1Hz) ; 6,85 (2H,d,J=9,1Hz) ; 7,1 (2H,d,J=9,1Hz) ; 7,25 (2H,d,J=8,7Hz) ; 7,9 (2H,d,J=8,7Hz).

c) 4-[(t-Butoxycarbonyl)(4-methoxyphenyl)amino]benzoic acid

Un mélange composé de 2,14 g (5,8 mmoles) de l'ester préparé dans l'exemple 2b, de 0,387 g (6,9 mmoles) de KOH, de 28 ml d'éthanol et de 11 ml
20 d'eau est agité 20 heures à température ambiante. Après concentration de l'éthanol et addition de 60 ml d'eau, le milieu réactionnel est lavé par l'éther (2 x 60 ml) et acidifié par l'acide acétique. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide, pour donner 1,88 g d'un solide blanc.

(Rendement : 94,5 %).

25 RMN (DMSO-d₆) : 1,3 (9H,s) ; 3,7 (3H,s) ; 6,9 (2H,m) ; 7,05 (2H,m) ; 7,2 (2H,m) ; 7,8 (2H,m) ; 12,8 (1H,s large).

d) t-Butyl 4-methoxyphenyl(4-[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl)phenyl) carbamate

A une solution de 0,51 g (1,48 mmole) de l'acide préparé dans l'exemple
30 2c et de 0,37 g (1,48 mmole) de chlorure d'acide bis (2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonique dans 20 ml de diglyme, on ajoute 0,293 g (2,89 mmoles) de triéthylamine. Après 1,5 heure d'agitation à 45° C, on ajoute 0,178 g (1,45 mmole) de 4-méthoxyaniline dans 2 ml de diglyme. Le milieu

réactionnel est agité 6 h à 120° C, avant d'être versé sur 300 ml d'eau et extrait à l'éther (3 x 200 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange heptane-acétate d'éthyle (1:1) on obtient 0,3 g d'un solide
5 beige.

(Rendement : 45,3 %).

RMN (DMSO-d₆) : 1,4 (9H,s) ; 3,75 (3H,s) ; 3,8 (3H,s) ; 6,95 (4H,m) ; 7,15 (2H,m) ; 7,3 (2H,d,J=8,6Hz) ; 7,65 (2H,m) ; 7,9 (2H,d,J=8,6Hz) ; 10,1 (1H,s).

10

e) N-(4-Methoxyphenyl)-4-[(4-methoxyphenyl)amino]benzamide

A une solution de 0,27 g (0,6 mmole) du composé préparé dans l'exemple 2d, dans 2,9 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 1,25 ml d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante avant d'être versé dans
15 l'eau, basifié à pH 9 par une solution de soude 1N et extrait par le dichlorométhane.

La phase organique lavée à l'eau et séchée sur Na₂SO₄ est concentrée sous vide pour donner un solide beige.

(Rendement : quantitatif).

20

F = 145° C

RMN (DMSO-d₆) : 3,75 (6H,2s) ; 6,92 (6H,m) ; 7,1 (2H,d,J=9,0Hz) ; 7,65 (2H,d,J=9,1Hz) ; 7,8 (2H,d,J=8,7Hz) ; 8,35 (1H,s) ; 9,75 (1H,s).

f) N-(4-Methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]benzamide

25 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b, à partir du composé préparé dans l'exemple 2e pour donner un solide beige rosé.

(Rendement : 89,8 %).

F = 206-208° C

30 RMN (DMSO-d₆) des 2 conformères : 3,75 (3H,s) ; 3,8 (3H,2s) ; 6,9-7,55 (8H,m) ; 7,65 (2H,d,J=9Hz) ; 8,05 (2H,d,J=8,7Hz) ; 10,25 (1H,2s).

Exemple 3

4-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

a) tert-Butyl 4-methoxyphenyl{4-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]phenyl}carbamate

A une solution de 206 mg (0,6 mmole) d'acide 4-[(tert-butoxycarbonyl)(4-methoxyphenyl)amino]benzoïque préparé dans l'exemple 2c et de 5 gouttes de DMF dans 10 ml de CH₂Cl₂, on ajoute à température ambiante, 116 mg (0,9 mmole) de chlorure d'oxalyle. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on ajoute à nouveau 116 mg (0,9 mmole) de chlorure d'oxalyle et on agite 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors concentré sous vide. Le résidu obtenu est repris par 10 ml de CH₂Cl₂ aux quels on ajoute une solution composée de 68 mg (0,72 mmole) de 3-aminopyridine et de 0,124 g (1,24 mmole) de triéthylamine dans 10 ml de CH₂Cl₂. Après 3 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ est concentrée sous vide. Le résidu purifié par chromatographie sur silice dans l'acétate d'éthyle pour donner 96 mg d'un solide beige.

(Rendement : 38,1 %).

b) 4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 2c, à partir du composé préparé dans l'exemple 3a.

c) 4-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b.

Exemple 4

3-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

a) Methyl 3-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]benzoate

A une solution de 3,8 g (25 mmoles) de 3-hydroxybenzoate de méthyle et de 5,64 g (27,5 mmoles) de 2,6-di-tert-butyl-4-méthylpyridine dans 91 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte 4,6 ml (27,5 mmoles) d'anhydride triflique. Après 16 heures sous agitation, à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est repris par 100 ml d'éther. Le solvant est filtré, puis concentré pour donner une huile purifiée par chromatographie sur colonne de silice par un mélange CH₂Cl₂-heptane (2:1). On obtient 5,9 g d'une huile brune.

(Rendement : 83,1 %).

RMN (CDCl_3) : 3,95 (3H,s) ; 7,40-7,60 (2H,m) ; 7,95 (1H,m) ; 8,05 (1H,m).

b) Methyl 3-[(4-methoxyphenyl)amino]benzoate

Un mélange de 5,8 g (20,4 mmoles) du composé préparé dans l'exemple
 5 4a, de 3,01 g (24,5 mmoles) de 4-méthoxyaniline, de 0,229 g (1,02 mmole) de
 diacétate de palladium, de 0,95 g (1,53 mmole) de BINAP racémique et de 9,31 g
 (28,56 mmoles) de carbonate de césium dans 41 ml de toluène est chauffé
 10 heures à 80° C, avant d'être versé dans 250 ml d'eau et extrait à l'éther. La
 phase organique est lavée par l'eau et séchée sur Na_2SO_4 avant d'être
 10 concentrée et purifiée par chromatographie sur colonne de silice dans le CH_2Cl_2 .
 On obtient 1,79 g de solide jaune.

(Rendement : 34,1 %).

F = 120° C.

RMN (CDCl_3) : 3,8 (3H,s) ; 3,9 (3H,s) ; 5,6 (1H,s large) ; 6,9 (2H,m) ; 7,1
 15 (3H,m) ; 7,25 (1H,m) ; 7,45 (1H,m) ; 7,55 (1H,s)

c) Methyl 3-[(t-butoxycarbonyl)(4-methoxyphenyl)amino]benzoate

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 2b, à partir du composé
 préparé dans l'exemple 4b. Huile jaune.

(Rendement : 26,2 %).

20 RMN (CDCl_3) : 1,45 (9H,s) ; 3,8 (3H,s) ; 3,9 (3H,s) ; 6,8-6,9 (2H,m) ; 7,05-
 7,15 (2H,m) ; 7,3-7,45 (2H,m) ; 7,75-7,85 (1H,m) ; 7,9 (1H,m)

d) 3-[(t-Butoxycarbonyl)(4-methoxyphenyl)amino]benzoic acid

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 2c, à partir du composé
 préparé dans l'exemple 4c.

25 (Rendement : 63,6 %).

F = 162-164° C

RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 1,4 (9H,s) ; 3,75 (3H,s) ; 6,85-6,95 (2H,m) ; 7,15-7,20
 (2H,m) ; 7,45 (2H,m) ; 7,70 (2H,m) ; 13,1 (1H,s large)

30 e) t-Butyl 4-methoxyphenyl{3-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]phenyl}
carbamate

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 2d, à partir du composé
 préparé dans l'exemple 4d et de 3-aminopyridine. Huile jaune.

(Rendement : 49,2 %).

RMN (DMSO-d₆) : 1,4 (9H,s) ; 3,75 (3H,s) ; 6,8-7,6 (6H,m) ; 7,7 (1H,m) ; 8,1 (1H,m) ; 8,3 (1H,m) ; 8,9 (1H,s) ; 10,45 (1H,s).

f) 3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 2e, à partir du composé
5 préparé dans l'exemple 4e. Solide beige.

(Rendement : 93,3 %).

F = 190-192° C.

RMN (DMSO-d₆) : 3,8 (3H,s) ; 6,9 (2H,d,J=8,9Hz) ; 7,1 (3H,m) ; 7,25-7,5 (4H,m) ; 8,1 (1H,s) ; 8,15-8,20 (1H,m) ; 8,3 (1H,m) ; 8,9 (1H,m) ; 10,35 (1H,s).

10 g) 3-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b, à partir du composé
préparé dans l'exemple 4f. Solide ocre.

(Rendement : 93,0 %).

F = 60-70° C.

15 RMN (DMSO-d₆) des 2 conformères : 3,8 (3H,2s) ; 7,05-7,8 (7H,m) ; 7,95-8,25 (3H,m) ; 8,35 (1H,m) ; 8,95 (1H,m) ; 10,6 (1H,2s).

Exemple 5

4-[1-(4-Nitrophenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

20 a) 4-[(4-Nitrophenyl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Un mélange composé de 0,4 g (1,55 mmole) d'acide 4-[(4-nitrophenyl)amino]benzoïque (Bach F.L. et al., J. Med. Chem (1967), 10, 802-806), de 0,395 g (1,55 mmole) de chlorure d'acide bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonique et de 0,314 g (3,1 mmoles) de triéthylamine dans
25 20 ml de diglyme est chauffé 1/2 heure à 40° C, avant d'ajouter 0,29 g (3,1 mmoles) de 3-amino-pyridine dans 6 ml de diglyme. On chauffe 6 heures à 120° C sous agitation en ajoutant après la 2^{ème} heure et la 4^{ème} heure 0,2 g (0,775 mmole) de chlorure d'acide bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonique. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans l'eau et extrait par un mélange
30 éther/acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée de NaHCO₃ et à l'eau, avant d'être séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec. Après purification sur colonne de silice dans un mélange CH₂Cl₂/AcOEt (1:1) on obtient 0,134 g d'un solide orange.

(Rendement : 25,8 %).

IR (KBr) : ν = 3366 (NH) ; 1695 (CO).

RMN (DMSO- d_6) : 7,3 (2H,d,J=9,2Hz) ; 7,4(3H,m) ; 8,05 (2H,d,J=8,6Hz) ;
8,2 (3H,m) ; 8,35 (1H,d,J=3,7Hz) ; 9,0(1H,s) ; 9,7(1H,s échangeable avec D₂O) ;
5 10,4 (1H,s échangeable avec D₂O).

b) 4-[1-(4-Nitrophenyl)-2-oxohydrazino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b, à partir du composé préparé dans l'exemple 5a. Solide jaune.

(Rendement : 39,4 %).

10 IR (KBr) : ν = 1676 (CO).

RMN (DMSO- d_6) : 7,4-7,8 (5H,m) ; 8,15-8,3 (3H,m) ; 8,35-8,6 (3H,m) ; 9,0
(1H,s) ; 10,7 (1H,2s larges, échangeables avec D₂O).

Exemple 6

15 4-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamide

a) 4-(4-Methoxy-phenylamino)-benzonitrile

A un mélange constitué de 1,85 g (15 mmoles) de 4-méthoxy-aniline, de
0,172 g (0,3 mmole) de bis(dibenzylideneacétone)palladium et 2,16 g
20 (22,5 mmoles) de tert-butylate de sodium, on ajoute 3 g (16,5 mmoles) de 4-
bromobenzonitrile, 2,43 ml (0,24 mmole) de tri-tert-butylphosphine en solution
dans le toluène (1 g/50 ml) et 12,5 ml de toluène. Après 2 heures d'agitation à
température ambiante, on verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, avant
d'extraire à l'éther. La phase organique lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ est
25 concentrée sous vide pour donner un résidu solide de 3,5 g. Après purification
par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange hexane-
dichlorométhane (2:3), on obtient 3 g d'un solide jaune clair.

(Rendement : 89,3 %).

IR (KBr) : ν = 3386 (NH) ; 2228 (CN).

30 RMN (CDCl₃) : 3,95 (3H,s) ; 6,0 (1H,s échangeable avec D₂O) ; 6,9 (2H,m)
; 7,05 (2H,m) ; 7,25 (2H,m) ; 7,55 (2H,m).

Ce composé a aussi été obtenu en faisant réagir 24 heures à température
ambiante, 1,21 g (10 mmoles) de 4-fluorobenzonitrile, 1,23 g (10 mmoles) de 4-

méthoxyaniline, et 1,7 g (15 mmoles) de tert butylate de potassium dans 10 ml de DMSO. Après traitement on obtient 0,88 g (Rendement : 39 %) du composé attendu.

b) 4-(4-Methoxy-phenylamino)-benzoic acid

Un mélange de 3 g (13,4 mmoles) du composé préparé dans l'exemple 6a, de 1,5 g (26,8 mmoles) de KOH et de 80 ml d'éthylène glycol, est porté à reflux 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans l'eau glacée et acidifié par l'acide acétique. Le précipité formé est essoré, rincé à l'eau et séché à 50° C pour donner 2,9 g de solide beige.

(Rendement : 89,2 %).

F = 170° C.

IR (KBr) : ν = 3403 (NH) ; 1675 (CO).

RMN (DMSO- d_6) : 3,7 (3H,s) ; 6,8-7,0 (4H,m) ; 7,1 (2H,d,J=8,8Hz) ; 7,8 (2H,d,J=8,8Hz) ; 8,5 (1H,s échangeable avec CF_3COOD) ; 12,2 (1H,s large, échangeable avec CF_3COOD).

c) 4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamide

A une suspension de 400 mg de triphenylphosphine sur polymère (3 mmol/g) commerciale dans 1,1 ml de dichloromethane, on ajoute 97,3 mg (0,4 mmole) du composé préparé dans l'exemple 6b, puis 0,048 ml (0,48 mmole) de trichloroacétonitrile. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré, et le filtrat est versé sur une suspension de 329,7 mg de N-méthylmorpholine sur polymère commerciale (3,64 mmoles/g) et de 62,9 mg (0,4 mmole) de 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylamine dans 2,2 ml de THF. La nouvelle suspension est agitée 16 heures à température ambiante avant d'être filtrée. Le filtrat est concentré sous vide pour donner 110 mg de solide.

(Rendement : 74,6 %).

RMN ($CDCl_3$) : 1,8 (2H,m) ; 2,25 (3H,s) ; 2,4-2,8 (8H,m) ; 3,5 (2H,m) ; 3,8 (3H,s) ; 5,8 (1H,s) ; 6,8 (4H,m) ; 7,05 (2H,m) ; 7,5-7,7 (3H,m).

d) 4-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-oxohydrazino]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamide

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b, à partir du composé préparé dans l'exemple 6c.

(Rendement : 34,8 %).

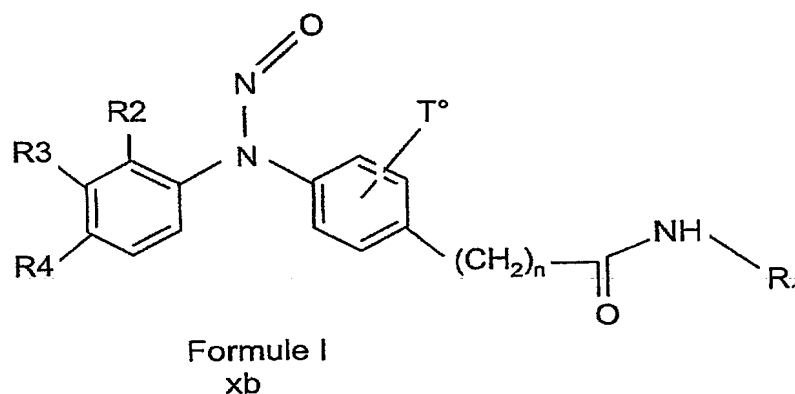
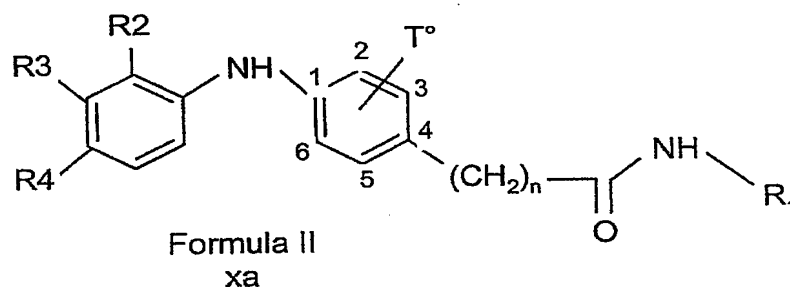
RMN (CDCl_3) : 1,6-1,8 (2H,m) ; 2,1 (3H,s) ; 2,3-2,7 (8H,m) ; 3,5 (2H,m) ; 3,8 (3H,2s) ; 6,8-7,0 (4H,m) ; 7,4 (2H,d,J=8,7Hz) ; 7,9 (2H,d,J=8,7Hz) ; 8,3 (1H,s large).

5

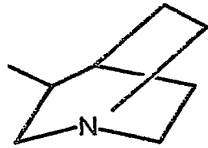
Les tableaux D à F suivants illustrent la préparation des composés 7a à 139a de formule II ainsi que la préparation des composés 7b à 139b de formule I.

TABLEAU D

10



Exemples x	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	T°	n
7	3-trifluorométhylphényle	H	H	-OCH ₃	H	0
8	3-nitrophényle	H	H	-OCH ₃	H	0
9	3-pyridylméthyle	H	H	-OCF ₃	H	0
10	3-pyridylméthyle	H	H	-S-CH ₃	H	0
11	phényle	H	H	-CH ₃	H	0
12	phénylméthyle	H	H	-CH ₃	H	0

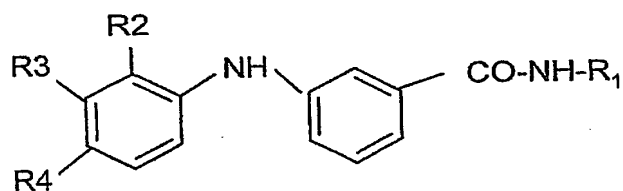
13	3-pyridyle	H	H	-SO ₂ -CH ₃	H	0
14	2-pyridyle	H	H	-OCH ₃	H	0
15	4-pyridyle	H	H	-OCH ₃	H	0
16	N,N-diisopropylaminoéthyle	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
17		H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
18	1-imidazolyl-n-propyle	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
19	N-méthyl-2-pyrrolidinyl-éthyle	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
20	N-méthyl-4-pipérazinyle-n-propyle	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
21	Phenyl-1-allyle	H	H	-OCH ₃	H	0
22	3-pyridylméthyle	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
23	N,N-diméthylamino-n-propyle	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	0
24	4-morpholinophényle	-OCH ₃	H	H	H	0
25	4-morpholinophényle	H	Cl	H	H	0
26	4-morpholinophényle	H	H	-SCH ₃	H	0
27	4-morpholinophényle	H	H	-CF ₃	H	0
28	3-pyridyle	H	H	-CF ₃	H	0
29	3-pyridylméthyle	H	Cl	H	H	0
30	3-pyridylméthyle	H	H	-OCH ₃	H	0
31	3-pyridylméthyle	H	H	-CH ₃	H	0
32	3-pyridylméthyle	H	H	-F	H	0
33	phényle	H	H	-OCH ₃	H	0
34	phényle	H	H	-SCH ₃	H	0
35	phényle	H	H	-CF ₃	H	0
36	4-N,N-diméthylaminophényle	-OCH ₃	H	H	H	0
37	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	F	H	0
38	4-méthylthiophényle	H	Cl	H	H	0
39	4-méthylthiophényle	H	H	-OCF ₃	H	0
40	4-méthylthiophényle	H	H	-F	H	0
41	phénylméthyle	-OCH ₃	H	H	H	0
42	phénylméthyle	H	-Cl	H	H	0
43	phénylméthyle	H	H	-SCH ₃	H	0
44	phénylméthyle	H	H	-OCF ₃	H	0
45	phénylméthyle	H	H	-F	H	0
46	4-trifluorométhoxy-phényle	H	H	-NMe ₂	H	0
47	phényle	-H	-Cl	-H	H	0
48	phényle	H	H	-OCF ₃	H	0

49	4-cyanophényle	H	H	-CF ₃	H	0
50	4-fluorophényle	-OCH ₃	H	H	H	0
51	4-fluorophényle	H	-Cl	H	H	0
52	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-CH ₃	H	0
53	4-trifluorométhoxyphényle	H	H	F	H	0
54	N,N-diméthylamino-n-propyle	H	H	-OCH ₃	H	0
55	1-imidazolyl-n-propyle	H	H	-OCH ₃	H	0
56	N-méthyl-pyrrolidinyle	H	H	-OCH ₃	H	0
57	N,N-diisopropyléthyle	H	H	-OCH ₃	H	0
58	5-pyrimidinyle	H	H	-OCH ₃	H	0
59	4-morpholino-phényle	H	H	-CH ₃	H	0
60	4-morpholino-phényle	H	H	-F	H	0
61	3-pyridylméthyle	-OCH ₃	H	H	H	0
62	4-N,N-diméthylamino-phényle	H	H	-SCH ₃	H	0
63	phénylméthyle	H	H	-OCH ₃	H	0
64	phénylméthyle	H	H	-N(CH ₃) ₂	H	0
65	4-trifluorométhyl-phenylméthyle	H	Cl	H	H	0
66	4-morpholinophényle	-OCH ₃	H	H	3-F	0
67	4-morpholinophényle	H	Cl	H	3-F	0
68	4-morpholinophényle	H	H	-OCH ₃	3-F	0
69	4-morpholinophényle	H	H	-OCF ₃	3-F	0
70	4-morpholinophényle	H	H	-CH ₃	3-F	0
71	4-morpholinophényle	H	H	F	3-F	0
72	3-pyridyle	-OCH ₃	H	H	3-F	0
73	3-pyridyle	H	Cl	H	3-F	0
74	3-pyridylméthyle	H	Cl	H	3-F	0
75	3-pyridylméthyle	H	H	-OCH ₃	3-F	0
76	3-pyridylméthyle	H	H	-CF ₃	3-F	0
77	3-pyridylméthyle	H	H	-CH ₃	3-F	0
78	phényle	H	H	-OCF ₃	3-F	0
79	phényle	H	H	-CF ₃	3-F	0
80	phényle	H	H	-CH ₃	3-F	0
81	4-N,N-diméthylaminophényle	-OCH ₃	H	H	3-F	0
82	4-N,N-diméthylaminophényle	H	-Cl	H	3-F	0
83	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-SCH ₃	3-F	0
84	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-OCF ₃	3-F	0
85	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-CH ₃	3-F	0
86	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-F	3-F	0
87	4-méthylthiophényle	H	H	-F	3-F	0

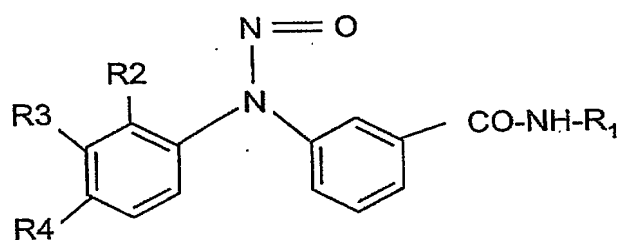
88	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	H	-CH ₃	3-F	0
89	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	H	-F	3-F	0
90	4-morpholinophényle	H	H	-CF ₃	3-F	0
91	3-pyridyle	H	H	-OCF ₃	3-F	0
92	4-cyanophényle	H	H	-CF ₃	3-F	0
93	4-fluorophényle	H	H	-OCF ₃	3-F	0
94	3-pyridylméthyle	H	H	-SCH ₃	3-F	0
95	3-pyridylméthyle	H	H	-OCF ₃	3-F	0
96	3-pyridylméthyle	H	H	-F	3-F	0
97	4-méthylthiophényle	H	H	-CF ₃	3-F	0
98	4-trifluorométhoxyphényle	H	H	-CF ₃	3-F	0
99	4-morpholinophényle	-OCH ₃	H	H	H	1
100	4-morpholinophényle	H	Cl	H	H	1
101	4-morpholinophényle	H	H	-OCH ₃	H	1
102	4-morpholinophényle	H	H	-SCH ₃	H	1
103	4-morpholinophényle	H	H	-CH ₃	H	1
104	4-morpholinophényle	H	H	-F	H	1
105	4-fluorophényle	H	H	-OCH ₃	H	1
106	4-fluorophényle	H	H	-F	H	1
107	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-OCF ₃	H	1
108	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-F	H	1
109	4-méthylthiophényle	-OCH ₃	H	H	H	1
110	4-méthylthiophényle	H	Cl	H	H	1
111	4-méthylthiophényle	H	H	-CH ₃	H	1
112	phénylméthyle	H	Cl	H	H	1
113	phénylméthyle	H	H	-OCH ₃	H	1
114	phénylméthyle	H	H	-SCH ₃	H	1
115	phénylméthyle	H	H	-CH ₃	H	1
116	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	-OCH ₃	H	H	H	1
117	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	Cl	H	H	1
118	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	H	-SCH ₃	H	1
119	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	H	-OCF ₃	H	1
120	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	H	F	H	1
121	phényle	H	H	F	H	1
122	4-fluorophényle	-OCH ₃	H	H	H	1
123	4-fluorophényle	H	Cl	H	H	1
124	4-fluorophényle	H	H	-OCF ₃	H	1
125	4-fluorophényle	H	H	-CH ₃	H	1
126	4-N,N-diméthylaminophényle	H	H	-SCH ₃	H	1

127	4-méthylthiophényle	H	H	-SCH ₃	H	1
128	phénylméthyle	-OCH ₃	H	H	H	1
129	phénylméthyle	-H	H	-OCF ₃	H	1
130	4-trifluorométhoxyphénylméthyle	H	H	-CH ₃	H	1

TABLEAU E



Formule III
xa



Formule III
xb

5

Exemples	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
131	phénylméthyle	H	Cl	H
132	3-pyridylméthyle	H	H	-OCH ₃
133	5-pyridiminyne	H	H	-OCH ₃
134	2-pyridyle	H	H	-OCH ₃
135	4-pyridyle	H	H	-OCH ₃

Les données spectrales de caractérisation de quelques uns des composés de l'invention sont précisées ci-dessous :

5 **exemple 7a :**

(DMSO-d6) : 3,75 (3H,s) ; 6,95 (4H, d, J=8,5 Hz) ; 7,15 (2H, m); 7,4 (1H, d, j=7,7 Hz); 7,55 (1H, m); 7,8 (2H, m) ; 8,0 (1H, d, J=8,1 Hz) ; 8,25 (1H, s) ; 8,45 (1H, s) ; 10,2 (1H, s).

exemple 8a :

10 (DMSO-d6) : 3,75 (3H,s) ; 6,95 (4H, 2d, J=2,3 Hz et 9,1 Hz) ; 7,15 (2H, d, J=8,7 Hz) ; 7,65 (1H, t, J=8,3 Hz) ; 7,85 (2H, d, J=9 Hz) ; 7,9 (1H, m) ; 8,2 (1H, m) ; 8,45 (1H, s) ; 8,8 (1H, s) ; 10,35 (1H, s).

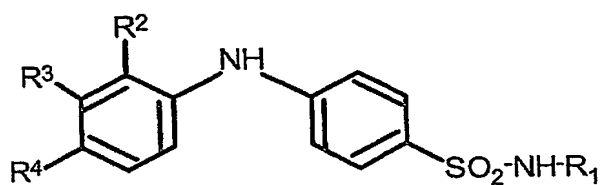
exemple 7b :

15 2 conformères (DMSO-d6) = 3,8 (3H, 2s) ; 7,05-7,7 (8H,m) ; 8,0-8,35 (4H, m) ; 10,65 (1H, 2s).

exemple 8b :

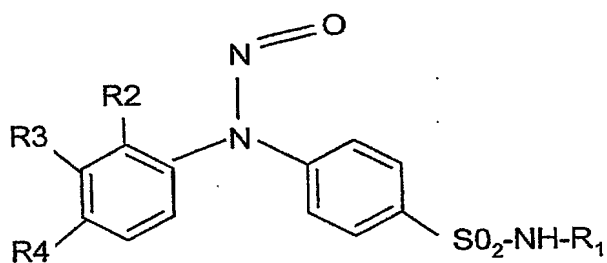
 2 conformères (DMSO-d6) = 3,85 (3H,2s) ; 6,8-8,25 (11H,m) ; 8,8 (1H, m) ; 10,8 (1H, 2s).

49
TABLEAU F



Formule II
xa

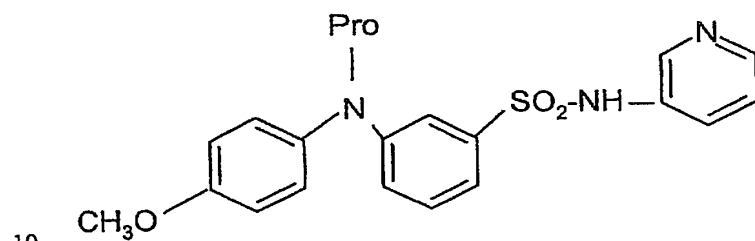
5



Formula I
xb

Exemple x	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
136	3-pyridyle	H	H	-OCH ₃
137	3-pyridyle	H	H	-CN
138	3-pyridylméthyle	H	H	-OCH ₃

Exemple 139

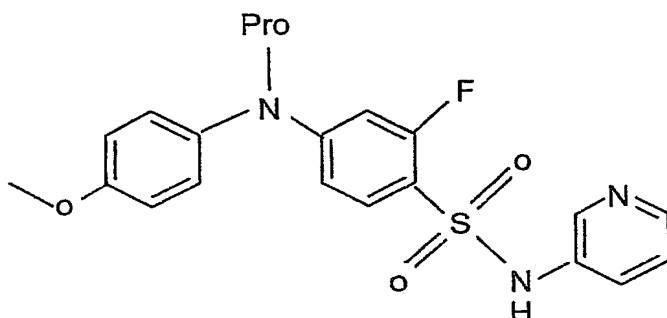


10

Exemple 139a : Pro = H

Exemple 139b : Pro = N = O

Exemple 140



5

Exemple 140a

Pro = H

10 (DMSO-d₆)=3,73 (3H,s); 6,55 (1H, dd, j=2,3 et 13,6 Hz); 6,60 (1H, dd, j=2,2 et 8,7 Hz); 6,93 (2H, m); 7,10 (2H, m); 7,27 (1H, m); 7,44 (1H, m); 7,55 (1H, t, j=8,7 Hz); 8,20 (1H, m); 8,30 (1H, d, j=2,3 Hz); 8,81 (1H, s large); 10,52 (1H, s large).

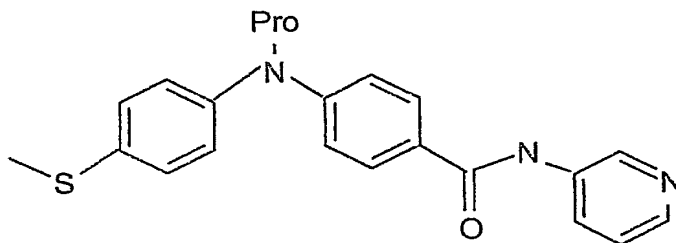
Exemple 140b

15

Pro = NO

(DMSO-d₆)=3,80 (3H, 2s); 7,0-7,6 (8H, m); 7,85-8,05 (1H, m); 8,20-8,40 (2H, m); 10,98 (1H, s large).

20 Exemple 141



Exemple 141a

Pro = H

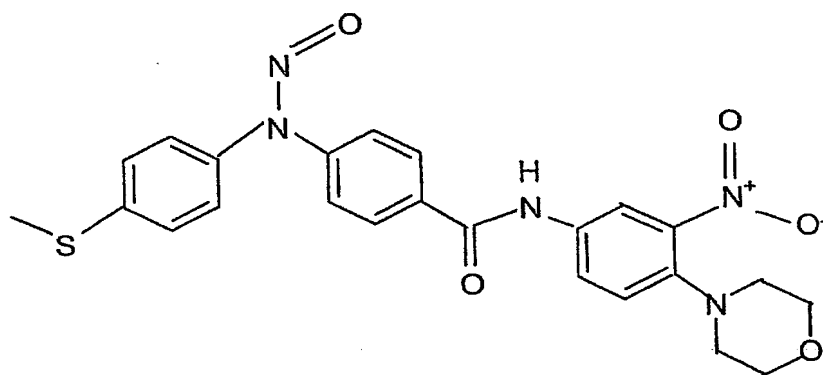
(DMSO-d6)= 2,44 (3H, s); 7,08 (2H, d, J=8,7 Hz); 7,15 (2H, d, J=8,6 Hz); 7,26
 5 (2H, d, J=8,6 Hz); 7,35 (1H, m); 7,88 (2H, d, J=8,7 Hz); 8,17 (1H, m); 8,26 (1H,
 m); 8,68 (1H, s); 8,90 (1H, d, J=1,8Hz); 10,14 (1H,s).

Exemple 141b

10 Pro = NO

(DMSO-d6)=2,45 (3H, s); 7,05-7,20 (2H, m); 7,30-8,10 (10H, m); 10,35 (1H, 2s
 élargis).

Exemple 142



LC-MS (ES+) : 494,2 (M + H)

(ES-) : 492,2 (M - H)

20 (DMSO-d6)=2,53 (3H, s); 2,95 (4H, m); 7,10-7,60 (7H, m); 7,90-8,15 (3H, m);
 8,35 (1H, m); 10,59 (1H, s large).

Dans les tableaux G à R suivants, ont été recueillies les données de
 caractérisation des composés des exemples illustrés ci-dessus.

TABLEAU G

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
7a	(DMSO-d6) : 3,75 (3H, s); 6,95 (4H, d, J= 8,5 Hz); 7,15 (2H, m); 7,4 (1H, d, J= 7,7 Hz); 7,55 (1H, m); 7,8 (2H, m); 8,0 (1H, d, J= 8,1 Hz); 8,25 (1H, s); 8,45 (1H, s); 10,2 (1H, s)	—
8a	(DMSO-d6) : 3,75 (3H, s); 6,95 (4H, 2d, J= 2,3 Hz et 9,1 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,65 (1H, t, J= 8,3 Hz); 7,85 (2H, d, J= 9 Hz); 7,9 (1H, m); 8,2 (1H, m); 8,45 (1H, s); 8,8 (1H, s); 10,35 (1H, s)	—
9a	—	(ES+) = 388,34 (M+H) (ES -) = 386,36 (M-H)
10a	—	(ES+) = 350,33 (M+H)
11a	—	(ES+) = 303,30 (M+H)
12a	—	(ES+) = 317,32 (M+H)
13a	(DMSO-d6)= 3,14 (3H, s); 7,12-9,08 (12H, m); 9,29 (1H, s); 10,28 (1H, s)	—
14a	(DMSO-d6)= 3,74 (3H, s); 6,75-8,56 (13H, m); 10,31 (1H, s élargi)	—
15a	(DMSO-d6)= 3,74 (3H, s); 6,81-8,61 (12H, m + 1H, s); 10,21 (1H, s)	—
16a	(DMSO-d6)= 0,96 (12H, m); 1,1-1,85 (2H, m); 2,95 (2H, m); 3,12 (3H, s); 3,18 (2H, m); 7,06-7,34 (4H, m); 7,59-7,92 (4H, m); 8,20 (1H, m élargi); 9,14 (1H, s)	—

17a	(DMSO-d6)= 0,83-4,01 (12H, m); 3,12 (3H, s); 7,05-7,99 (8H, m); 8,09 (1H, m élargi); 9,18 (1H, s)	—
18a	(DMSO-d6)= 1,94 (2H, m); 2,97-3,27 (3H, s + 2H, m); 4,01 (2H, m); 6,73-7,97 (11H, m); 8,36 (1H, m); 9,17 (1H, s élargi)	—
19a	(DMSO-d6)= 0,87-2,10 (8H, m); 2,19 (3H, s); 2,92 (1H, m); 3,12 (3H, s); 3,27 (2H, m); 6,97-7,95 (8H, m); 8,33 (1H, m); 9,19 (1H, s élargi)	—
20a	(DMSO-d6)= 1,67 (4H, m); 2,13 (3H, s); 2,31 (8H, m); 3,12 (3H, s); 3,26 (2H, m); 7,04-7,94 (8H, m); 8,34 (1H, m); 9,16 (1H, s)	—
21a	(DMSO-d6)= 3,72 (3H, s); 4,02 (2H, m); 6,22-7,79 (15H, m); 8,25 (1H, s); 8,38 (1H, m)	—
22a	(DMSO-d6)= 3,12 (3H, s); 4,47 (2H, m); 7,07-8,69 (12H, m); 8,94 (1H, m); 9,18 (1H, s)	—
23a	(DMSO-d6)= 1,62 (2H, m); 2,11 (6H, s); 2,23 (2H, m); 3,11 (3H, s); 3,25 (2H, m); 6,95-7,96 (8H, m); 8,35 (1H, m); 9,18 (1H, s élargi)	—
24a	—	(ES+) = 404,3 (M+H)
25a	—	(ES+) = 408,3/410,3 (M+H avec un atome de chlore-massif isotopique)
26a	—	(ES+) = 420,3 (M+H)
27a	—	(ES+) = 442,4 (M+H)
		(ES+) = 358,2 (M+H)

28a	—	(ES -) = 356,2 (M-H)
29a	—	(ES+) = 338,2/340,2 (M+H avec un atome de chlore); (ES -) = 336,2/338,2 (M-H avec un atome de chlore)
30a	—	(ES+) = 334,34 (M+H) (ES -) = 332,35 (M-H)
31a	—	(ES+) = 318,3 (M+H) (ES -) = 316,2 (M-H) 362,2 (M+ HCOO- adduit)
32a	—	(ES+) = 322,2 (M+H) (ES -) = 320,2 (M-H) 366,2 (M+ HCOO- adduit)
33a	—	(ES+) = 319,32 (M+H) (ES -) = 317,34 (M-H)
34a	—	(ES+) = 335,32 (M+H) (ES -) = 333,32 (M-H)
35a	—	(ES+) = 357,3 (M+H) (ES -) = 355,3 (M-H)
36a	—	(ES+) = 362,4 (M+H)
37a	—	(ES+) = 350,4 (M+H) (ES -) = 348,3 (M-H) 394,4 (M+ HCOO- adduit)
38a	—	(ES+) = 369,2/371,2 (M+H avec un atome de chlore) (ES -) = 367,2/369,3 (M-H avec un atome de chlore)
39a	—	(ES+) = 419,3 (M+H) (ES -) = 417,3 (M-H) 463,3 (M+ HCOO- adduit)
		(ES+) = 353,3 (M+H)

40a	—	(ES -) = 351,1 (M-H)
41a	—	(ES+) = 333,3 (M+H) 665,6 (dimère + H)
42a	—	(ES+) = 337,26 (M+H)
43a	—	(ES+) = 349,3 (M+H) 697,6 (dimère + H)
44a	—	(ES+) = 387,3 (M+H) 773,6 (dimère + H)
45a	—	(ES+) = 321,3 (M+H) 641,5 (dimère + H) (ES -) = 319,3 (M-H) 365,3 (M+ HCOO- adduit)
46a	—	(ES+) = 430,4 (M+H)
47a	—	(ES+) = 323,25 (M+H) (ES -) = 321,25 (M-H)
48a	—	(ES+) = 373,2 (M+H) (ES -) = 371,2 (M-H) 417,3 (M+ HCOO- adduit)
49a	—	(ES+) = 382,3 (M+H) (ES -) = 380,3 (M-H)
50a	—	(ES+) = 337,3 (M+H) (ES -) = 335,3 (M-H) 381,3 (M+ HCOO- adduit)
51a	—	(ES+) = 341,3/343,3 (M+H avec un atome de chlore) (ES -) = 339,2/341,3 (M-H avec un atome de chlore)
52a	—	(ES+) = 346,4 (M+H)
53a	—	(ES+) = 405,3 (M+H) (ES -) = 403,3 (M-H) 449,4 (M+ HCOO- adduit)

54a	(DMSO-d6)= 1,7 (2H, m); 2,2 (6H, 2s); 2,4 (2H, m); 3,2 (2H, m); 3,8 (3H, s); 6,9-7,1 (4H, m); 7,2-7,3 (2H, m); 7,7 (2H, m); 8,25 (1H, t, J=5,28 Hz); 8,4 (1H, s)	—
55a	(DMSO-d6)= 1,8-2,1 (4H, m); 3,8 (3H, s); 4,1 (2H, m); 6,9-7,1 (4H, m); 7,2- 7,4 (3H, m); 7,6-7,85 (4H, m); 8,3 (1H, t, J=5,5 Hz); 8,4 (1H, s)	—
56a	(DMSO-d6)= 1,4-3,6 (14H, m); 3,8 (3H, s); 6,8-7,0 (4H, m); 7,1-7,2 (2H, m); 7,6-7,7 (2H, m); 8,2 (1H, t, J=5,48 Hz); 8,3 (1H, s)	—
57a	(DMSO-d6)= 1,1 (12H, m); 2,7 (4H, m); 3,1 (2H, m); 3,5 (3H, s); 3,9 (1H, m); 6,9-7,1 (4H, m); 7,3 (2H, m); 7,8 (2H, m); 8,4 (1H, s)	—
58a	(DMSO-d6)= 3,74 (3H, s); 6,93 (4H, m); 7,13 (2H, m); 7,85 (2H, m); 8,5 (1H, m); 8,87 (1H, s); 9,15 (2H, s); 10,33 (1H, s large)	—
59a	—	(ES+) = 388,4 (M+H)
60a	—	(ES+) = 392,4 (M+H)
61a	—	(ES+) = 334,3 (M+H)
62a	—	(ES+) = 378,3 (M+H)
63a	—	(ES+) = 333,3 (M+H) dimère 665,6 (2M+H)
64a	—	(ES+) = 346,4 (M+H)
65a	—	(ES+) = 421,3/423,3 (M+H) avec un atome de chlore

TABLEAU H

N° de l'exemple	RMN ^1H	LC-MS
7b	2 conformères (DMSO-d ₆) = 3,8 (3H, 2s); 7,05-7,7 (8H, m); 8,0-8,35 (4H, m); 10,65 (1H, 2s)	—
8b	2 conformères (DMSO-d ₆) = 3,85 (3H, 2s); 6,8-8,25 (11H, m); 8,8 (1H, m); 10,8 (1H, 2s)	—
9b	(DMSO-d ₆) = 4,55 (2H, m); 7,05-7,65 (7H, m), 7,80-8,10 (3H, m); 8,45-8,65 (2H, m); 9,25 (1H, 2t, J=5,75 Hz)	—
10b	(DMSO-d ₆) = 2,5 (3H, s); 4,52 (2H, m); 7,11 (1H, d, J=8,5 Hz); 7,20-8,1 (9H, m); 8,40-8,65 (2H, m); 9,25 (1H, 2t, J=5,6 Hz)	—
11b	(DMSO-d ₆) = 2,2 (3H, s); 7,0-7,6 (6H, m); 7,7-7,25 (5H, m); 8,0-8,15 (2H, m); 10,35 (1H, 2s élargis)	—
12b	(DMSO-d ₆) = 2,35 (3H, 2s); 4,5 (2H, m); 7,05 (1H, d, J=8,2 Hz); 7,2-7,5 (9H, m); 7,65-8,1 (3H, m); 9,15 (1H, 2t, J=6 Hz)	—

13b	(DMSO-d6)= 3,26 (3H, s); 7,16-8,48 (12H, m); 10,43-10,81 (1H, 2s élargis)	—
14b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,85-8,55 (12H, m); 10,72-11,08 (1H, 2s élargis)	—
15b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,89-8,63 (12H, m); 10,52-10,87 (1H, 2s élargis)	—
16b	(DMSO-d6)= 0,97 (12H, m); 2,97 (2H, m); 3,29- 4,19 (7H, m); 7,05-8,70 (8H, m)	—
17b	(DMSO-d6)= 1,20-1,92 (6H, m); 2,65 (4H, m); 2,86 (1H, m); 3,12 (3H, s); 3,91 (1H, m); 7,10-8,23 (8H, m)	—
18b	(DMSO-d6)= 1,96 (2H, m); 3,25 (2H, m + 3H, s); 4,03 (2H, m); 6,76-8,27 (11H, m); 8,52-8,82 (1H, m dédoublé élargi)	—
19b	(DMSO-d6)= 0,96-2,37 (13H, m); 2,93 (1H, m); 3,25 (3H, s); 7,11-8,34 (8H, m); 8,52-8,81 (1H, 2m élargis)	—
	(DMSO-d6)= 0,94-2,45	

20b	(17 H, m); 3,25 (3H, s); 7,14-8,26 (8H, m); 8,52- 8,76 (1H, 2m élargis)	—
21b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 4,08 (2H, m); 6,18- 8,19 (15H, m); 8,68-9,09 (1H, 2m élargis)	—
22b	(DMSO-d6)= 3,25 (3H, s); 4,51 (2H, m); 7,09-8,65 (12H, m); 9,06-9,43 (1H, 2m élargis)	—
23b	(DMSO-d6)= 0,28-3,89 (15 H, m); 6,56-7,16 (8H, m)	—
24b	(DMSO-d6)= 0,64-3,68 (11H, m); 6,75-8,33 (12H, m); 10,00-10,68 (1H, 2s élargis)	—
25b	(DSMO-d6)= 1,12-3,89 (8H, m); 6,75-8,49 (12H, m); 10,05-10,85 (1H, 2s élargis)	—
26b	(DMSO-d6)= 1,11-3,92 (11H, m); 6,71-8,22 (12H, m); 9,97-10,31 (1H, 2s élargis)	—
27b	(DMSO-d6)= 1,05-3,93 (8H, m); 6,87-8,58 (12H, m); 10,16-10,86 (1H, 2s élargis)	—
28b	(DMSO-d6)= 7,02-8,52 (12H, m); 10,43-10,75	—

	(1H, 2s élargis)	
29b	(DMSO-d6)= 4,51 (2H, m); 6,91-8,68 (12H, m); 9,05-9,38 (1H, 2m élargis)	—
30b	(DMSO-d6)= 3,81 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,83-8,65 (12H, m); 9,19 (1H, 2m élargis)	—
31b	(DMSO-d6)= 2,12-2,95 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,90-8,69 (12H, m); 8,86-9,33 (1H, 2m élargis)	—
32b	(DMSO-d6)= 4,51 (2H, m); 6,95-8,73 (12H, m); 8,99-9,36 (1H, 2m élargis)	—
33b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,66-8,44 (13 H, m); 10,06-10,47 (1H, 2s élargis)	—
34b	(DMSO-d6)= 2,44 (3H, 2s); 6,81-8,31 (13H, m); 10,31 (1H, 2s élargis)	—
35b	(DMSO-d6)= 6,86-8,45 (13H, m); 10,18-10,55 (1H, 2s élargis)	—
36b	(DMSO-d6)= 2,70-2,89 (6H, s); 3,80 (3H, 2s); 6,36-8,58 (12H, m); 9,89-10,62 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
37b	(DMSO-d6)= 2,70-2,89 (6H, s); 6,51-8,69 (12H,	—

	m); 9,58-10,58 (1H, 2s dédoublés élargis)	
38b	(DMSO-d6)= 2,23-2,88 (3H, 2s); 6,90-8,27 (12H, m); 10,20-10,53 (1H, 2s élargis)	—
39b	(DMSO-d6)= 2,21-2,79 (3H, 2s); 6,90-8,29 (12H, m); 10,18-1,57 (1H, 2s élargis)	—
40b	(DMSO-d6)= 2,18-2,82 (3H, 2s); 6,95-8,31 (12H, m); 10,20-10,45 (1H, 2s élargis)	—
41b	(DMSO-d6)= 3,68 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,76- 8,32 (13H, m); 9,09 (1H, m très élargi)	—
42b	(DMSO-d6)= 4,49 (2H, m); 6,79-8,35 (13H, m); 9,00-9,27 (1H, 2m élargis)	—
43b	(DMSO-d6)= 2,32-2,69 (3H, 2s); 4,48 (2H, m); 7,02-8,25 (13H, m); 8,76- 9,22 (1H, 2m élargis)	—
44b	(DMSO-d6)= 4,49 (2H, m); 6,89-8,22 (13H, m); 8,96-9,33 (1H, 2m élargis)	—
45b	(DMSO-d6)= 4,49 (2H, m); 7,01-8,31 (13H, m); 8,91-9,40 (1H, 2m élargis)	—
	(DMSO-d6)= 2,11-3,68	

46b	(6H, s); 4,42-4,52 (2H, 2m); 6,55-7,88 (12H, m); 8,54-8,88 (1H, 2m élargis)	—
47b	(DMSO-d6)= 6,71-8,26 (13H, m); 10,11-10,52 (1H, 2s élargis)	—
48b	(DMSO-d6)= 6,86-8,40 (13H, m); 10,08-10,63 (1H, 2 s élargis)	—
49b	(DMSO-d6)= 7,01-8,34 (12H, m); 10,49-11,03 (1H, 2s élargis)	—
50b	(DMSO-d6)= 3,85 (3H, 2s); 6,79-8,32 (12H, m); 9,99-10,56 (1H, 2s élargis)	—
51b	(DMSO-d6)= 6,93-8,36 (12H, m); 10,20-10,60 (1H, 2s élargis)	—
52b	(DMSO-d6)= 2,21-3,28 (9H, m); 6,78-8,64 (12H, m); 10,25-10,70 (1H, 2s élargis)	—
53b	(DMSO-d6)= 4,51 (2H, m); 6,99-8,33 (12H, m); 8,99-9,46 (1H, 2m élargis)	—
54b	(DMSO-d6)= 0,97-3,10 (12H, m); 3,82 (3H, 2s); 6,84-8,17 (8H, m); 8,47-8,86 (1H, 2m élargis)	—
55b	(DMSO-d6)= 1,70-3,30 (4H, m); 3,71-4,70 (3H, 2s)	—

	+ 2H, m); 6,71-8,21 (11H, m); 8,46-8,78 (1H, 2m élargis)	
56b	(DSMO-d6)= 1,31-2,96 (14H, m); 3,81(3H, 2s); 6,93-8,27 (8H, m); 8,47-8,87 (1H, 2m élargis)	—
57b	(DMSO-d6)= 0,88-1,31 (12H, m); 2,60-3,90 (6H, m); 3,81 (3H, 2s); 6,86-8,13 (8H, m); 8,59 (1H, 2m élargis)	—
58b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,97-9,33 (11H, m); 10,71 (1H, 2s élargis)	—
59b	(DMSO-d6)= 2,11-3,90 (11H, m); 6,57-8,70 (12H, m); 9,94-10,30 (1H, 2s élargis)	—
60b	(DMSO-d6)= 2,66-3,20 (4H, m); 3,53-3,92 (4H, m); 6,72-8,79 (12H, m); 10,04-10,73 (1H, 2s élargis)	—
61b	(DMSO-d6)= 3,68 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,73-8,64 (12H, m); 9,16 (1H, 2m élargis)	—
62b	(DMSO-d6)= 2,09-2,91 (6H, m); 3,40 (3H, s); 6,84-8,87 (12H, m)	—
	(DMSO-d6)= 3,81 (3H,	

63b	2s); 4,48 (2H, m); 6,59-8,19 (13H, m); 8,73-9,31 (1H, 2m élargis)	—
64b	(DMSO-d6)= 2,11-3,06 (6H, 2s); 4,48 (2H, m); 6,62-8,34 (13H, m); 8,92-9,40 (1H, 2m élargis)	—
65b	(DMSO-d6)= 4,50 (2H, m); 6,61-8,29 (12H, m); 8,95-9,39 (1H, 2m élargis)	—

TABLEAU I

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
66a	—	(ES+) = 422,4 (M+H)
67a	—	(ES+) = 426,3 (M+H)
68a	—	(ES+) = 422,4 (M+H)
69a	—	(ES+) = 476,4 (M+H)
70a	—	(ES+) = 406,4 (M+H)
71a	—	(ES+) = 410,4 (M+H)
72a	—	(ES+) = 338,2 (M+H) 350,3 (M+Na)
73a	—	(ES+) = 342,2/344,2 avec un atome de chlore 354,2/356,2 adduit de Na, avec un atome de chlore
74a	—	(ES+) = 356,2/358,2 avec un atome de chlore 368/370 avec un adduit de Na

		(ES-) = 354,2/356,2 avec un atome de chlore
75a	—	(ES+) = 352,1 (M+H) 364,1 (M+Na)
76a	—	(ES+) = 390,1 (M+H) (ES-) = 388,1 (M-H)
77a	—	(ES+) = 336,2 (M+H)
78a	—	(ES+) = 391,2 (M+H)
79a	—	(ES+) = 375,2 (M+H) (ES-) = 373,2 (M-H)
80a	—	(ES+) = 321,3 (M+H)
81a	—	(ES+) = 380,3 (M+H)
82a	—	(ES+) = 384,2/386,2 (M+H) avec un atome de chlore
83a	—	(ES+) = 396,3 (M+H)
84a	—	(ES+) = 434,3 (M+H) (ES-) = 432,3 (M-H)
85a	—	(ES+) = 364,3 (M+H)
86a	—	(ES+) = 368,3 (M+H)
87a	—	(ES+) = 371,3 (M+H) (ES-) = 369,3 (M-H)
88a	—	(ES+) = 419,3 (M+H)
89a	—	(ES+) = 423,3 (M+H) (ES-) = 421,3 (M-H)
90a	—	(ES+) = 460,4 (M+H)
91a	—	(ES+) = 392,2 (M+H) (ES-) = 390,2 (M-H)
92a	—	(ES-) = 398,3 (M-H)
93a	—	(ES-) = 407,3 (M-H)
94a	—	(ES+) = 368,1 (M+H) (ES-) = 366,1 (M-H)

95a	—	(ES+) = 406,1 (M+H) (ES-) = 404,1 (M-H)
96a	—	(ES+) = 340,2 (M+H) (ES-) = 338,2 (M-H)
97a	—	(ES+) = 421,3 (M+H) (ES-) = 419,3 (M-H)
98a	—	(ES-) = 471,3 (M-H)

TABLEAU J

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
66b	(DMSO-d6)= 0,87-3,99 (8H, m + 3H, 2s); 6,48- 8,19 (11H, m); 10,01- 10,82 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
67b	(DMSO-d6)= 2,0-3,14 (4H, m); 3,61-3,87 (4H, m); 6,51-8,09 (11H, m); 9,69-10,43 (1H, 2s élargis)	—
68b	(DMSO-d6)= 1,19-4,09 (11H, m); 6,42-8,54 (11H, m)	—
69b	(DMSO-d6)= 0,90-3,89 (8H, m); 6,67-8,03 (11H, m); 10,27 (1H, 2s élargis)	—
70b	(DMSO-d6)= 0,87-3,84 (8H, m + 3H, 2s); 6,55- 8,00 (11H, m); 10,08-	—

	10,39 (1H, 2s élargis)	
71b	(DMSO-d6)= 0,91-3,85 (8H, m); 6,58-7,96 (11H, m); 9,94-10,40 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
72b	(DMSO-d6)= 3,70 (3H, 2s); 6,83-8,62 (11H, m); 10,13-10,88 (1H, 2s élargis)	—
73b	(DMSO-d6)= 6,50-8,51 (11H, m); 10,15-10,91 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
74b	(DMSO-d6)= 4,51 (2H, m); 6,68-8,65 (11H, m)	—
75b	(DMSO-d6)= 3,90 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,60-8,80 (11H, m)	—
76b	(DMSO-d6)= 4,50 (2H, m); 6,82-8,75 (11H, m); 8,85-9,30 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
77b	(DMSO-d6)= 2,36 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,86-8,63 (11H, m); 9,11 (1H, 2s élargis)	—
78b	(DMSO-d6)= 6,70-8,02 (12H, m); 10,35-10,66 (1H, 2s élargis)	—
79b	(DMSO-d6)= 6,89-8,27 (12H, m); 10,37-10,69 (1H, 2s élargis)	—

80b	(DMSO-d6)= 2,33 (3H, 2s); 6,75-8,02 (12H, m); 9,97-10,64 (1H, 2s élargis)	— —
81b	(DMSO-d6)= 2,0-3,99 (9H, m); 6,46-8,14 (11H, m); 9,87-10,81 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
82b	(DMSO-d6)= 2,27-3,92 (6H, m); 6,64-8,08 (11H, m); 9,95-10,44 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
83b	(DMSO-d6)= 2,78 (3H, 2s); 2,85-3,93 (6H, m); 6,56-8,11 (11H, m); 9,95-10,87 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
84b	(DMSO-d6)= 2,56-3,60 (6H, m); 7,04-8,01 (11H, m); 9,93-10,76 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
85b	(DMSO-d6)= 2,19-3,78 (9H, m); 6,40-8,04 (11H, m); 9,88-10,79 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
86b	(DMSO-d6)= 2,72-3,92 (6H, m); 6,98-8,02 (11H, m); 10,29-10,89 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
87b	(DMSO-d6)= 2,24-3,78 (3H, 2s); 7,04-8,16 (11H, m); 9,89-10,75 (1H, 2s	—

	dédoublés élargis)	
88b	(DMSO-d6)= 2,25-3,62 (3H, 2s); 4,48 (2H, m); 6,66-8,15 (11H, m); 8,64-9,33 (1H, m)	—
89b	(DMSO-d6)= 4,46 (2H, m); 6,26-8,05 (11H, m); 8,12-8,75 (1H, m élargi)	—
90b	(DMSO-d6)= 1,10-4,30 (8H, m); 6,83-8,04 (11H, m); 9,12-10,24 (1H, 2m élargis)	—
91b	(DMSO-d6)= 7,06-8,62 (11H, m); 10,49-10,89 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
92b	(DMSO-d6)= 6,73-8,40 (11H, m); 10,78-11,22 (1H, 2s élargis)	—
93b	(DMSO-d6)= 6,71-8,27 (11H, m); 9,82-10,81 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
94b	(DMSO-d6)= 2,52 (3H, 2s); 4,47 (2H, m); 6,82-8,61 (11H, m); 8,88-9,32 (1H, m élargi)	—
95b	(DMSO-d6)= 4,48 (2H, m); 7,00-8,61 (11H, m); 8,70-9,23 (1H, m dédoublé élargi)	—
96b	(DMSO-d6)= 4,48 (2H, m); 6,81-8,58 (11H, m)	—

97b	(DMSO-d6)= 1,44-3,95 (3H, 2s); 6,76-8,22 (11H, m); 10,33-10,73 (1H, 2s élargis)	—
98b	(DMSO-d6)= 4,48 (2H, m); 6,66-8,26 (11H, m); 8,80-9,28 (1H, 2m élargis)	—

TABLEAU K

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
99a	—	(ES+) = 418,4 (M+H)
100a	—	(ES+) = 422,2 (M+H)
101a	—	(ES+) = 418,4 (M+H)
102a	—	(ES+) = 434,3 (M+H)
103a	—	(ES+) = 402,4 (M+H)
104a	—	(ES+) = 406,4 (M+H)
105a	—	(ES+) = 351,3 (M+H) (ES-) = 349,3 (M-H) 395,3 (M+HCOO- adduit)
106a	—	(ES+) = 339,3 (M+H) (ES-) = 337,3 (M-H) 383,3 (M+HCOO- adduit)
107a	—	(ES+) = 430,3 (M+H)
108a	—	(ES+) = 364,3 (M+H)
109a	—	(ES+) = 379,3 (M+H)
110a	—	(ES+) = 383,3 (M+H)
111a	—	(ES+) = 363,3 (M+H)
112a	—	(ES+) = 351,3 (M+H)
113a	—	(ES+) = 347,4 (M+H)

114a	—	(ES+) = 363,3 (M+H)
115a	—	(ES+) = 331,4 (M+H)
116a	—	(ES+) = 431,4 (M+H)
117a	—	(ES+) = 435,3/437,3 (M+H avec un atome de chlore) (ES-) = 433,3/435,3 (M-H avec un atome de chlore)
118a	—	(ES+) = 447,3 (M+H)
119a	—	(ES+) = 485,3 (M+H)
120a	—	(ES+) = 419,3 (M+H) (ES-) = 463,4 (M+HCOO- adduit)
121a	—	(ES+) = 321,3 (M+H) (ES-) = 319,3 (M-H) 365,3 (M+HCOO- adduit)
122a	—	(ES+) = 351,3 (M+H) (ES-) = 349,3 (M-H) 395,3 (M+HCOO- adduit)
123a	—	(ES+) = 355,3/357,3 (M+H avec un atome de chlore) (ES-) = 353,3/355,3 (M-H avec un atome de chlore) 399,3/401,3 (M-HCOO- adduit avec un atome de chlore)
124a	—	(ES+) = 405,3 (M+H) (ES-) = 403,3 (M-H) 449,3 (M+HCOO- adduit)
125a	—	(ES+) = 335,3 (M+H) (ES-) = 333,3 (M-H)

		379,3 (M+HCOO- adduit)
126a	—	(ES+) = 392,3 (M+H)
127a	—	(ES+) = 395,3 (M+H)
128a	—	(ES+) = 347,3 (M+H)
129a	—	(ES+) = 401,3 (M+H)
130a	—	(ES+) = 415,4 (M+H)

TABLEAU L

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
99b	(DMSO-d6)=0,5-4,72 (13H, m); 6,71-8,20 (12H, m); 10,48 (1H, 2s élargis)	—
100b	(DMSO-d6)= 0,7-4,0 (10H, m); 6,73-7,88 (12H, m); 9,86-10,65 (1H, s dédoublé élargi)	—
101b	(DMSO-d6)= 0,71-3,76 (10H, m); 3,80 (3H, 2s); 6,69-7,88 (12H, m); 9,80-10,68 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
102b	(DMSO-d6)= 0,71-3,86 (10H, m); 3,01 (3H, s); 6,71-7,97 (12H, m); 9,84-10,13 (1H, 2s dédoublés, élargis)	—
103b	(DMSO-d6)= 0,72-3,81 (10H, m); 2,34 (3H, 2s); 6,67-7,88 (12H, m); 9,84-	—

	10,80 (1H, 2s dédoublés élargis)	
104b	(DMSO-d6)= 0,70-3,95 (10H, m); 6,70-7,87 (12H, m); 9,82-10,21 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
105b	(DMSO-d6)=3,73-4,02 (2H, 2s+3H, 2s); 6,90-7,94 (12H, m); 10,12-10,40 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
106b	(DMSO-d6)= 3,37-3,85 (2H, 2s); 6,85-8,20 (12H, m); 10,06-10,50 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
107b	(DMSO-d6)= 2,76-3,84 (8H, m); 6,50-7,96 (12H, m); 9,83-10,57 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
108b	(DMSO-d6)= 3,05-4,00 (8H, m); 6,84-7,90 (12H, m); 10,05-10,58 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
109b	(DMSO-d6)= 2,0-4,38 (8H, m); 7,06-8,16 (12H, m); 10,02-10,65 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
110b	(DMSO-d6)= 2,0-4,38 (5H, m); 7,04-8,04 (12H, m); 9,99-10,70 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
111b	(DMSO-d6)= 2,0-4,27 (8H, m); 6,94-7,93 (12H, m);	—

	10,03-10,65 (1H, 2s dédoublés élargis)	
112b	(DMSO-d6)= 3,57 (2H, 2s); 3,98-4,46 (2H, 2s); 6,69- 7,93 (13H, m)	—
113b	(DMSO-d6)= 3,48-3,86 (3H, 2s, +2H, 2s); 4,27 (2H, 2s); 6,98-7,97 (13H, m); 8,42-9,26 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
114b	(DMSO-d6)= 2,0-3,63 (3H, 2s + 2H, 2s); 4,27 (2H, 2s); 6,93-8,29 (13H, m); 8,40- 9,46 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
115b	(DMSO-d6)=2,0-3,76 (2H, 2s + 3H, 2s); 4,26 (2H, 2s); 6,82-7,97 (13H, m)	—
116b	(DMSO-d6)=3,41-4,19 (3H, 2s + 2H, 2s); 4,28 (2H, 2s); 6,69-7,92 (12H, m)	—
117b	(DMSO-d6)=3,64-4,40 (2H, 2s); 4,29 (2H, 2s); 6,88- 8,00 (12H, m); 8,68 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
118b	(DMSO-d6)=2,02-4,18 (2H, 2s + 3H, 2s); 4,29 (2H, m); 6,80-8,19 (12H, m); 8,63 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
119b	(DMSO-d6)=3,57 (2H, 2s); 4,29 (2H, m); 6,92-7,96 (12H, m); 8,68 (1H, 2s	—

	dédoublés élargis)	
120b	(DMSO-d6)=3,55 (2H, 2s); 4,29 (2H, m); 6,83-7,91 (12H, m); 8,63 (1H, m)	—
121b	(DMSO-d6)= 3,52-3,82 (2H, 2s); 6,87-7,74 (13H, m); 10,15 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
122b	(DMSO-d6)= 3,56-4,20 (2H, 2s + 3H, 2s); 6,92- 7,83 (12H, m); 10,21 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
123b	(DMSO-d6)= 3,56-4,21 (2H, 2s); 6,93-7,76 (12H, m); 10,23 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
124b	(DMSO-d6)= 3,57-4,27 (2H, 2s); 6,84-8,20 (12H, m); 10,23 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
125b	(DMSO-d6)= 3,56-4,23 (2H, 2s); 6,91-7,90 (12H, m); 10,22 (1H, 2s élargis)	—
126b	(DMSO-d6)= 2,00-3,92 (11H, m); 6,86-7,92 (12H, m); 10,39 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
127b	(DMSO-d6)= 2,0-4,30 (8H, m); 6,87-7,91 (12H, m); 10,07-10,56 (1H, 2s dédoublés élargis)	—
	(DMSO-d6)= 3,46-3,85	

128b	(2H, 2s + 3H, 2s); 4,26 (2H, m); 6,78-7,93 (13 H, m); 8,58 (1H, m élargi)	—
129b	(DMSO-d6)= 3,43-3,60 (2H, 2s); 4,27 (2H, m); 6,96-7,84 (13H, m); 8,59 (1H, m élargi)	—
130b	(DMSO-d6)= 2,11-2,42 (3H, 2s); 3,40-3,63 (2H, 2s dédoublés); 4,28 (2H, m); 6,76-8,27 (12H, m); 8,59 (1H, m élargi)	—

TABLEAU M

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
131a	—	(ES+) = 337,25 (M+H) (ES-) = 335,27 (M-H)
132a	(DMSO-d6)= 3,71 (3H, s); 4,44 (2H, m); 6,55-8,22 (11H, m); 8,22-8,69 (2H, m); 8,95 (1H, m)	—
133a	(DMSO-d6)= 3,72 (3H, s); 6,73-7,74 (8H, m); 8,12 (1H, s); 8,91 (1H, s); 9,14 (2H, s); 10,53 (1H, s élargi)	—
134a	(DMSO-d6)= 3,72 (3H, s); 6,73-7,67 (9H, m); 7,67-7,96 (1H, m); 7,97-8,26 (2H, m); 8,36 (1H, s); 10,59	—

	(1H, s élargi)	
135a	(DMSO-d6)= 3,72 (3H, s); 6,69-7,51 (8H, m); 7,51- 7,90 (2H, m); 8,11 (1H, m); 8,44 (2H, m); 10,49 (1H, s élargi)	—

TABLEAU N

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
131b	(DMSO-d6)= 4,45 (2H, m); 7,2-8,15 (13H, m); 9,25 (1H, 2t, J= 5,7 Hz)	—
132b	(DMSO-d6)= 3,81 (3H, 2s); 4,49 (2H, m); 6,96-8,08 (10H, m); 8,27-8,73 (2H, m); 9,27 (1H, m)	—
133b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,66-8,36 (8H, m); 8,94 (1H, s); 9,15 (2H, m); 10,79 (1H, s élargi)	—
134b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,66-8,62 (12H, m); 10,96 (1H, 2s élargis)	—
135b	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, 2s); 6,93-8,28 (10H, m); 8,48 (2H, m); 10,73 (1H, s élargi)	—

TABLEAU O

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
136a	(DMSO-d6)= 3,72 (3H, s); 6,67-7,38 (7H, m); 7,41- 7,58 (3H, m); 8,06-8,41 (2H, m); 8,55 (1H, s); 10,24 (1H, s élargi)	—
137a	(DMSO-d6)= 6,97-8,03 (10H, m); 8,04-8,49 (2H, m); 9,36 (1H, s); 10,42 (1H, s élargi)	—
138a	(DMSO-d6)= 3,74 (3H, s); 3,96 (2H, m); 6,77-7,96 (11H, m); 8,27-8,60 (3H, m)	—

5

TABLEAU P

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
136b	(DMSO-d6)= 3,80 (3H, s); 6,88-8,06 (10H, m); 8,06- 8,54 (2H, m); 10,66 (1H, s élargi)	—
137b	(DMSO-d6)= 7,04-8,55 (12H, m); 10,71 (1H, s élargi)	—
	(DMSO-d6)= 3,82 (3H, s);	

138b	3,96-4,18 (2H, m); 7,01-7,97 (10H, m); 8,23-8,54 (3H, m)	—
------	--	---

TABLEAU Q

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
139a	(DMSO-d ₆)= 3,75 (3H, s); 6,79-7,09 (6H, m); 7,09-7,21 (1H, m); 7,22-7,41 (2H, m); 7,42-7,59 (1H, m); 8,27 (3H, m); 10,44 (1H, s élargi)	—

5

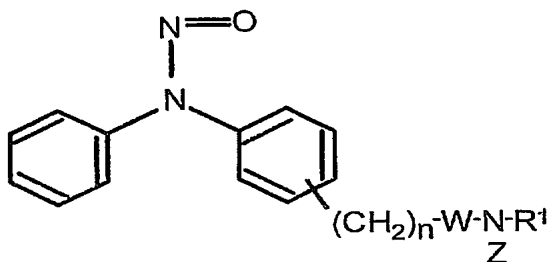
TABLEAU R

N° de l'exemple	RMN ¹ H	LC-MS
139b	(DMSO-d ₆)= 3,82 (3H, m); 6,65-8,03 (10H, m); 8,26 (2H, m); 10,64 (1H, s élargi)	—

10

REVENDEICATIONS

1- Composé de formule I :



5

dans laquelle

chacun des noyaux phényle représentés est éventuellement substitué une ou plusieurs fois ;

n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4 et 5 ;

10 W représente $-\text{CO}-$ ou $-\text{SO}_2-$;

Z représente H ; alkyle ; aryle ; ou aryl-alkyle ;

R_1 représente un groupe organique monovalent quelconque ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 2- Composé selon la revendication 1 de formule I dans laquelle :

R^1 représente $-\text{A}-\text{Cy}$ où A représente une liaison, alkylène ou alcénylène ; et Cy représente aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; ou hétérocycle saturé et/ou insaturé éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ; ou bien

20

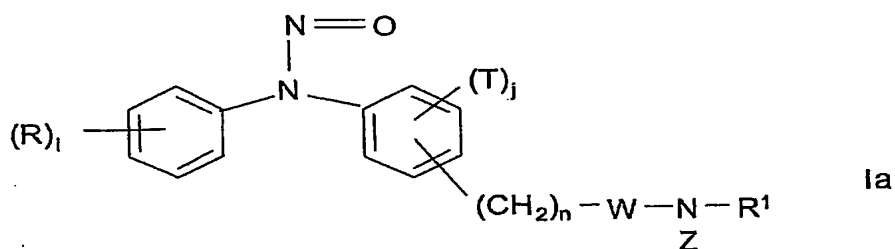
R^1 représente $-\text{A}-\text{NR}_a\text{R}_b$ où A est tel que défini ci-dessus ; R_a représente H ou alkyle ; et R_b représente alkyle ;

St est choisi parmi nitro ; un atome d'halogène ; cyano ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkylamino ; dialkylamino ; alkyle éventuellement halogéné ; alcoxy

25

éventuellement halogéné ; hétérocycle saturé et/ou insaturé éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy.

3- Composé de formule Ia :



dans laquelle :

W représente $-\text{CO}-$ ou $-\text{SO}_2-$;

n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4 et 5 ;

5 i représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4 et 5 ;

R, identiques ou différents, représentent alcoxy éventuellement halogéné ; alkylthio éventuellement halogéné ; alkyle éventuellement halogéné ; alkylsulfonyl éventuellement halogéné ; halogène ; dialkylamino ; cyano ; alkylamino ; ou nitro ;

10 Z représente H ; alkyle ; aryle ; ou arylalkyle ;

T représente H ou un atome d'halogène ; ou un groupe alkyle ; un groupe alcoxy ; un groupe alkylthio ; un groupe alkylamino ; ou un groupe dialkylamino ;

j représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4 ;

R^1 est tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 ou 2 ; et

15 leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que R^1 représente phényle éventuellement substitué ; $-(\text{CH}_2)_r\text{Ph}^\circ$ où Ph° est éventuellement substitué et r représente un entier choisi parmi 1, 2 et 3, de préférence 1 ; -B-phényle où B représente alcényle en C_2-C_5 ;

20 ; $-(\text{CH}_2)_t\text{-Hét}$ où t est un entier choisi parmi 0, 1, 2 et 3 ; et Hét représente un hétérocycle aromatique, saturé et/ou insaturé éventuellement substitué, de préférence monocyclique comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ou Hét représente quinuclidine ; $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}_a\text{R}_b$ où s est un entier choisi parmi 0, 1 et 2 et R_a , R_b identiques ou différents sont alkyle.

25 5- Composé selon la revendication 4 caractérisé en ce que R^1 représente $-(\text{CH}_2)_t\text{-Hét}$ où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué.

6- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que Z représente H.

7- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que W représente SO_2 ; R^1 représente $-(\text{CH}_2)_t\text{-Hét}$ ou t représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 ou 4 et Hét représente un hétérocycle aromatique, de préférence monocyclique, comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué.

8- Composé selon la revendication 7 caractérisé en ce que Hét représente pyridyle et t est 0 ou 1.

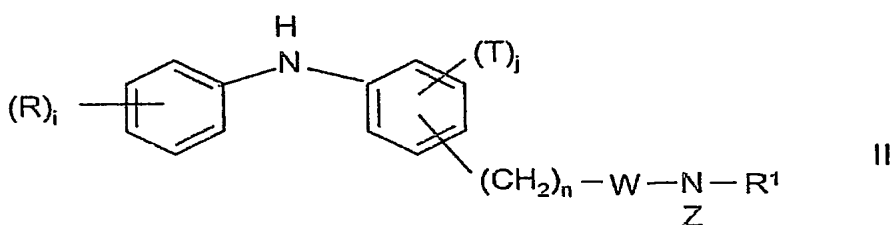
9- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que W est $-\text{CO}-$; et R^1 représente $-(\text{CH}_2)_t\text{-Hét}$ où t est un entier choisi parmi 0, 1, 2 et 3 ; et

Hét représente un hétérocycle aromatique, de préférence monocyclique, comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué.

10- Composé selon la revendication 9 caractérisé en ce que Hét est pyridyle et t est 0 ou 1.

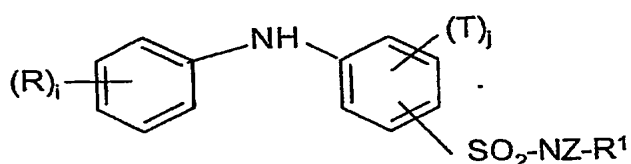
11- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le groupe $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-N(Z)-R}^1$ est situé en position méta ou en position para du groupe $-\text{N-N=O}$.

12- Procédé pour la préparation de composés de formule I, comprenant la réaction d'un composé de formule II :



25 dans laquelle R, T, i, j, n, W, Z et R^1 sont tels que définis à la revendication 3, avec un agent de nitrosation tel qu'un nitrite de métal alcalin, en milieu acide.

13- Composé de formule III :



III

dans laquelle :

i, j, R, Z et T sont tels que définis à la revendication 1 ;

R¹ représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ;

5 -(CH₂)_r-Ph° où Ph° éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, et, r représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R¹ représente -(CH₂)_t-Hét où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St et t est choisi parmi un entier 0, 1, 2 et 3 ; à l'exclusion des composés

10 suivants définis par la formule III dans laquelle :

a) R en position 2 = R en position 4 = NO₂ ; i=2 ; j=0 ; Z=H ; et R¹ = 2-pyridyle ;
ou bien

b) R en position 2 = R en position 4 = NO₂ ; i=2 ; j=0 ; Z=H ; et R¹ représente 2,6-diméthyl-4-pyrimidinyle, ou 4,6-diméthyl-2-pyrimidinyle ;

15 c) R¹ représente phényle ; Z=H ; i=0,1 ; j=0 ; et R représente diéthylamino ;

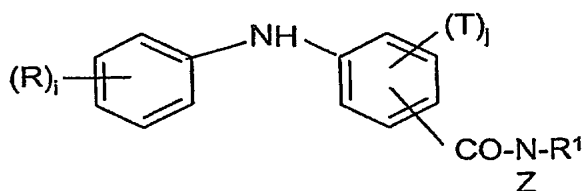
d) R¹ représente 2,4-dinitrophényle ; i=2 ; R en position 2 = R en position 4 = NO₂ ; j=0 ; Z=H ;

e) R¹ représente 2,4,6-triisopropylphényle ; Z=H ; i=1 ; j=0 ; R=di(n-hexyl)amino.

f) R en position 2 = R en position 6 = R en position 4 = NO₂ ; i = 3 ; j = 0 ; Z = H ;

20 R¹ = 2,6-diméthoxy-4-pyrimidinyle.

14- Composé de formule III



dans laquelle

25 i, j, R, Z et T sont tels que définis à la revendication 1 ;

R¹ représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ;

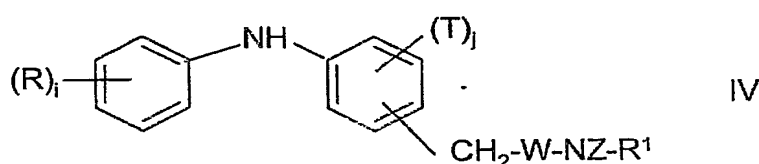
-(CH₂)_r-Ph° où Ph° est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St

et r représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R^1 représente $-(CH_2)_t-Hét$ où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, St étant tel que défini à la revendication 2, et t est choisi
 5 parmi un entier 0, 1, 2 et 3 ; à l'exclusion des composés suivants définis par la formule III dans laquelle :

a) R_1 = 4-méthyl-3-nitrophényle ; 4-éthoxy-phényle ; 2-bromo-4-nitrophényle ; phényle ; 4-bromophényle ; 2-chlorophényle ; 3-fluorophényle ; 4-méthoxyphényle ; 2-méthoxyphényle ; 4-diméthylaminophényle ;
 10 3-méthoxyphényle ; 2,4-dinitrophényle ; 4-méthylphényle ; 3-méthylphényle ; ou 2-méthylphényle ; $i=2,3$; $R=NO_2$; $j=0$;

b) R_1 = 2-pyridyle ; $i=3$; $R=NO_2$; $j=0$.

15- Composé de formule IV :



15 dans laquelle

W représente $-CO-$ ou $-SO_2-$;

R, Z, T, i et j sont tels que définis à la revendication 3 ;

R^1 représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St ;

20 $-(CH_2)_r-Ph^\circ$ où Ph° est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St, St étant tel que défini à la revendication 2, et r représente un entier choisi parmi 1, 2, et 3 ; ou bien R^1 représente $-(CH_2)_t-Hét$ où Hét est un radical choisi parmi pyridyle ; imidazolyle ; pipéridinyle ; pipérazinyle ; et pyrimidyle, ledit radical étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux St et t est choisi
 25 parmi les entiers 0, 1, 2 et 3.

16- Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

17- Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule III ou IV, respectivement selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

5 18- Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament utilisable dans le traitement de pathologies, caractérisé par une situation de stress oxydatif et un défaut de disponibilité de monoxyde d'azote endothélial.

10 19- Utilisation d'un composé de formule III ou IV, respectivement selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament antioxydant, utilisable comme piège à radicaux libres.

20- Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou d'un composé de formule II tel que défini à la revendication 12 pour la préparation d'un médicament utilisable dans le
15 traitement du syndrome métabolique d'insulino-résistance.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

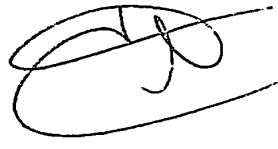
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 060594

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0539	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 03025	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés nitroso de la diphénylamine, compositions pharmaceutiques les contenant en tant que médicaments utilisables dans le traitement des pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LIPHA			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LARDY	
Prénoms		Claude	
Adresse	Rue	84, Boulevard Ambroise Paré	
	Code postal et ville	69008 LYON	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		FESTAL	
Prénoms		Didier	
Adresse	Rue	Les Baronniees 2, rue Pierre Baronnier	
	Code postal et ville	69130 ECULLY	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAPUTO	
Prénoms		Lidia	
Adresse	Rue	60, Boulevard des Belges	
	Code postal et ville	69006 LYON	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 17 avril 2002 C. JACOBSON n° 92.1119 	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

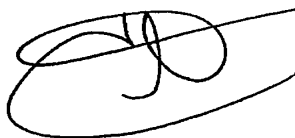
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 26089

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0539	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 03025	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés nitroso de la diphénylamine, compositions pharmaceutiques les contenant en tant que médicaments utilisables dans le traitement des pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
LIPHA			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GUERRIER	
Prénoms		Daniel	
Adresse	Rue	35 route de Charly	
	Code postal et ville	Bâtiment C 69230 SAINT-GENIS LAVAL FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 17 avril 2002 C. JACOBSON n° 92.1119 	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.